

No.
58

phil 漢方

特別対談

循環器疾患の 治療における 漢方治療の可能性

ー心不全に対する漢方治療ー

TOPICS 1

アルツハイマー病における
人參養栄湯の臨床効果と作用機序

TOPICS 2

フレイルと人參養栄湯

TOPICS 3

柴苓湯の肥厚性癥痕形成に対する
薬理作用の検討

ーTGF- β シグナルを介したメカニズムー

漢方臨床レポート

■ 老人性声帯溝症に対する白虎加人參湯の治療効果

【文献レビュー】

ピロカルピン塩酸塩内服に伴う多汗に対する
クラシエ白虎加人參湯エキス細粒の臨床効果

■ 当院における抑肝散加陳皮半夏の使用実態
ー痒みの慢性化から生じる「怒り」に着目

■ MP療法と人參養栄湯の併用により
病勢がコントロールされ最終的に人參養栄湯の
単独投与によって安定している多発性骨髓腫の2例

CONTENTS



特別対談	循環器疾患の治療における漢方治療の可能性 ー心不全に対する漢方治療ー	3
	真田クリニック／東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 客員講師 板倉 英俊 証クリニック吉祥寺 院長 入江 祥史	
漢方薬理・最前線	当帰芍薬散 [3]	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	桂皮 (けいひ)	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	人參湯	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BREAK	第34回日本認知症学会学術集会 ランチョンセミナー レポート BPSD治療における抑肝散加陳皮半夏の位置付け	16
	【座長】日本赤十字社前橋赤十字病院 神経内科 部長 針谷 康夫 【演者】横浜新都市脳神経外科病院 内科・認知症診断センター 部長／藤田保健衛生大学 救急総合内科 客員准教授 眞鍋 雄太	
漢方臨床レポート		
	老人性声帯溝症に対する白虎加人參湯の治療効果	18
	新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 田中 久夫	
	【文献レビュー】 ピロカルピン塩酸塩内服に伴う多汗に対する クラシエ白虎加人參湯エキス細粒の臨床効果	20
	慶應義塾大学医学部 歯科・口腔外科学教室 池浦 一裕	
	当院における抑肝散加陳皮半夏の使用実態 ー痒みの慢性化から生じる「怒り」に着目	22
	たけだ皮膚科スキンケアクリニック 武田 修	
	MP療法と人參養栄湯の併用により 病勢がコントロールされ最終的に人參養栄湯の 単独投与によって安定している多発性骨髄腫の2例	25
	関西医科大学 内科学第一講座 野村 昌作	
TOPICS 1	アルツハイマー病における人參養栄湯の臨床効果と作用機序	28
	くどうちあき脳神経外科クリニック 工藤 千秋	
TOPICS 2	フレイルと人參養栄湯	30
	鹿児島大学大学院心身内科学 鹿児島大学病院漢方診療センター 乾 明夫	
TOPICS 3	柴苓湯の肥厚性瘢痕形成に対する薬理作用の検討 ーTGF-βシグナルを介したメカニズムー	34
	医療法人協和会 第二協立病院 産婦人科 莊園 ヘキ子	
BASIC RESEARCH		
	プラセンタエキスの有効成分について	36
	クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 与茂田 敏、千葉 殖幹	
	当院における漢方診療の実際 生殖医療における柴苓湯使用の意義	38
	恵愛病院生殖医療センター 林 博	

循環器疾患の治療における 漢方治療の可能性

—心不全に対する漢方治療—

真田クリニック／
東邦大学医療センター大森病院
東洋医学科 客員講師
板倉 英俊 先生

証クリニック吉祥寺 院長
入江 祥史 先生

高血圧症、不整脈、急性・慢性心不全などの循環器疾患は、西洋医学的な治療が優先されることが多いが、西洋医学的に治療が困難な症例や種々の愁訴を伴う症例など、漢方医学的な治療の出番は決して少なくない。そこで今回は、循環器医としてだけでなく漢方専門医としてもご活躍の真田クリニック/東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 客員講師の板倉英俊先生をお招きして、心不全に対する漢方治療をテーマに、証クリニック吉祥寺 院長の入江祥史先生とご対談いただいた。

I 心不全とは

入江 漢方専門医に限らず多くの先生方が漢方薬を機能的疾患の治療に選択される傾向がある一方で、器質性疾患の代表ともいえる循環器疾患は漢方と遠い存在の印象があります。そこで、循環器を専攻され、さらに現在では漢方専門医としてもご活躍の板倉英俊先生と循環器疾患の漢方治療について、特に心不全に的を絞って話を進めたいと思います。

まず、心不全の病態をきちんと理解しておく必要がありますが、心不全は「身体の要求に見合う血液量を心臓が拍出できないことによって肺・体静脈系にうっ血をきたして日常生活に障害を生じる病態」と考えてよいですか。

板倉 心不全は、必要な血液を拍出できない「収縮不全」だけでなく、血液を受け取ることができない「拡張不全」も加わった病態とご理解いただく必要があります。

入江 心臓の収縮不全と拡張不全によって患者さんは日常生活に支障をきたすわけですが、具体的にはどのような自覚症状がありますか。

板倉 主に労作時呼吸困難や息切れなどの呼吸器症状、心臓の血液還流の低下による四肢の浮腫や肝腫大、腎血流量の低下に伴う尿量減少などですが、致死性不整脈や心房細動もしばしば合併します。また、消化管の浮腫や循環障害に伴う蠕動機能の低下により食事が十分に摂れずに元気がない、また便通不良などを主訴に受診される患者さんが多くいらっしゃいます。

入江 消化器症状を主訴に受診される患者さんの中に心不全の患者さんが少なからず隠れていますね。

板倉 そのとおりだと思います。ですが、一般外来では拡張不全の診断には特殊な検査が必要のために見逃されている傾向にあります。

入江 心不全の病態解明はかなり進んでいると思います



板倉 英俊 先生

1999年 東邦大学医学部 医学科 卒業
 同年 同学附属大橋病院 第三内科(現:循環器内科) 入局
 2006年 東邦大学医療センター大森病院
 総合診療・急病センター(東洋医学科) 入局
 2010年 同院 東洋医学科 医局長(2013年 客員講師)
 2013年 真田クリニック勤務

が、発症にはどのような因子が関与しているのですか。

板倉 かつては心臓のポンプ機能不全のみが問題視されていましたが、現在ではさらに自律神経系や神経内分泌因子、神経体液性因子などが複雑に絡み合っている症候群と捉える必要があります。

入江 “pump failure”の疾患ではなく、症候群として捉えるところは、まさに漢方の得意な分野と言えますね。心不全はすべての心疾患の終末像と考えてよいですか。

板倉 それだけではなく、動脈硬化による心筋の線維化や大動脈弁狭窄症、さらには肺性心などの肺疾患や貧血などの代謝性疾患が原因で発症することもありますから、心臓に限らず幅広い病態として捉える必要があります。

II

循環器医と漢方との出会い

入江 本題に入る前にお聞きしたいのですが、循環器をご専門に研鑽を積んでこられた板倉先生がなぜ、漢方診療に取り組もうと思ったのですか。

板倉 もともと私は『漢方否定派』でした。漢方薬が今ほど幅広く診療に使うことができるという知識がなかったことに加え、学生時代から甘草の副作用(偽アルドステロン症)に対する負のイメージが付きまとっていました。

入江 それがなぜ、漢方肯定派になられたのですか。

板倉 循環器領域はエビデンスが確立していますが、EBM

(Evidence Based Medicine)で治療可能な患者さんは多くても8割で、残りの患者さんはEBMから取り残されてしまいます。そのような患者さんに何かできないかと考えたとき、選択肢の一つに漢方がありました。さらに、衝撃的な講演が私を『漢方肯定派』に後押ししました。

入江 それはどなたのご講演だったのですか。

板倉 国立東静病院(現 国立病院機構静岡医療センター)にいらっしゃった齊藤輝夫先生のご講演です。誰もが西洋医学的な治療が不可欠と思われる重症心不全例を真武湯のみで見事に、しかも西洋医学の治療と同等以上に治されたという内容でした。

慢性心不全の治療において、利尿薬の用量がどうしても過剰になり、脱水に加え食欲の低下から低アルブミンとなり、易感染などで治療が泥沼化していくことがあります。そのような時に漢方薬が使えるのではないかと考え、定期的に往診していた患者さんに漢方治療を始め、漢方薬の効果を実感しました。

III

心不全の漢方医学的な捉え方

心不全の病態と治療

入江 板倉先生は、心不全を漢方医学的にはどのように捉えていらっしゃいますか。

板倉 心疾患の病態に比較的近いのが、少陰病における「寒化証」です。そして寒化証の改善・悪化に関する傷寒論の条文が西洋医学的な考え方と近似していることから、心不全の病態にも応用できると考えました。

入江 板倉先生は大変な読書家でいらっしゃるの、その豊富な知識の中から導き出されたのですか。傷寒論に目をつけられたのは斬新な考え方だと思います。

板倉 いろいろな古典の中でも傷寒論は身体全体をシステムとしてダイナミックに捉えているので、心不全の病態を考察する上で非常に参考になります。

現在はエビデンスに基づいて治療薬を選択しますが、私が研修医の頃は病態生理の考察から適切な薬剤を導き出していました。その点では漢方も同様の考え方で効率的・効果的に適切な処方が選択されるという共通点があります。具体的に心不全の病態と治療を、生薬と西洋医学で対比した私の仮説を示します(図1)。

入江 このように生薬を科学的に考えることができると、「漢方は難しい」とおっしゃる先生にも理解していただきやすいですね。

板倉 先人の言葉は現代の用語に意外と通じるところがあります。さらに、心不全に伴う種々の症状についても、た

図1 心不全の病態と治療(仮説)

左心不全の病態と治療

肺→心臓 肺静脈圧の上昇

毛細血管からの漏出を減少させる: 五味子(収斂)・阿膠(浸透圧)
アルブミン(まれに使用)

心拍出量を増やす: 附子 カテコラミン

心臓のアフターロードを軽減: 桂皮・地黄・牡丹皮
ACEI, ARB, hAMP

肺水腫

肺のリンパドレナージを亢進: 杏仁・厚朴・枳実 ?

腎の利尿: 茯苓・猪苓・沢瀉 利尿薬

腎血流増加: 桂皮・附子・黄耆 hAMP、低用量ドパミン
×麻黄(心機能に負担をかけるため)

肺血流-換気比異常

肺血流-換気比の改善 硝酸薬、起坐呼吸

桂皮(肺の末梢血管循環量を増やす)

芍薬(血管平滑筋の攣縮を除去して、血流が減少しているところに再配布する)

呼吸仕事量の増加

呼吸仕事量の軽減: 人参(朮、茯苓、黄耆) 酸素投与、安静

右心不全の病態と治療

体内のうっ血・浮腫 Na摂取の減量、適度な運動、利尿薬、ACEI

- うっ血肝…血行改善 → 芍薬
- 消化管のうっ血や浮腫
- 蠕動低下…朮・陳皮・枳実・厚朴 → 腸管蠕動を亢進
- 食欲増加…人参・朮・茯苓(四君子湯)
- 腸管浮腫…茯苓(腸管の吸収改善)・半夏(腸管内の水分を吸収)
- 慢性失血・腹水…アルブミン増量(補気薬)、赤血球の増量(補血薬)
→ 浮腫(下肢)、下肢静脈瘤
→ 倦怠感、からだのおもだるさ、うっ滞性皮膚炎
- 浮腫…利尿 → 茯苓・沢瀉・猪苓
- 下肢静脈瘤…牛膝・牡丹皮(血流改善)・桂皮(下肢を温める: 附子)

赤字: 生薬、青字: 西洋医学的治療



入江 祥史 先生

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

あります。つまり、甘草を含む利尿薬は“localな水滞”には良いですが、心不全のような“diffuseな水滞”には用いるべきではありません。

入江 防己黄耆湯や苓桂朮甘湯の条文にはdiffuseな水滞を治す処方と読み取れるような条文もありますが、あくまでもlocalな水滞を治すということですね。では、症例をとおして心不全の漢方治療について考えます。



臨床例からの考察

症例1 87歳 男性 痰がらみ・腹満

板倉 症例1は、痰がらみと腹満の高齢男性です(図2: 次頁参照)。高齢のため手術対応がないことから内科的に経過観察となっていました。しかし、大動脈弁狭窄症の内科治療は難しく、β遮断薬は使用できるものの、その他は使わず、たとえば血管拡張薬の使用は圧較差の増大につながりますし、利尿薬の使用で脱水をきたしやすいことから管理が難しい疾患です。また、収縮不全がなくても心臓が十分に拡張しないために肺うっ血から肺クリアランスの低下をきたし、痰がらみにつながります。さらに、動脈硬化が消化管の血管にも及ぶことで腹満などの消化器症状が出現します。

この患者さんは、痰がらみ・胸苦しさ・腹部膨満から拡張障害による左心不全、動脈硬化による腸の循環障害があ

たとえば食欲不振の改善も期待できますから、漢方治療はまさに一石二鳥の治療法だと思います。また、下肢静脈瘤は拡張不全が関与している場合が多いですが、西洋医学では拡張障害に対する薬に限られるので漢方治療の併用がより有効です。

心疾患治療における甘草の使用について

入江 甘草を心疾患治療に用いるのは好ましくないという考え方もありますが、この点についてはいかがですか。

板倉 甘草は生津液・補気の生薬で、Na・水分を保持する作用があります。一方で心不全は水分が過剰な状態ですから、甘草の使用は漢方医学的にも矛盾しますので、心不全の治療に甘草を用いるべきではないと思います。浮腫(水腫)に対して苓桂朮甘湯や越婢加朮湯など、肺気・心気を養うことで利尿を試みる場合に甘草を使用することがありますが、心不全は「水気病」とは異なる病態と考える必要が

図2 症例1 87歳 男性

【主 訴】

痰がらみ、腹満

【既往歴】

大動脈弁狭窄症を指摘され、近医（内科）に通院していた。3年前から痰がらみと腹満が持続し、痰がらみにエブラジノン塩酸塩と複合感冒薬、腹満に大建中湯が処方されていた。身体中に皮疹が出現したため、当院皮膚科を受診。薬疹が疑われたため、エブラジノン塩酸塩と複合感冒薬の服用を中止し、漢方外来の併診となった。

【現 症】

喫煙歴なし。のどに痰がらみがあり、むせてせき込む。軽度の胸苦しさあり。食欲は通常。痰に対する不安がある。
SpO₂:97% 血圧:118/70mmHg
収縮期雑音:Levine3/6あり ラ音(-)
浮腫(-)、腹部膨満(+)、腹部全体に皮疹(+)

【漢方医学的所見】

舌黄膩苔…大建中湯は人参の補津液の作用により、痰がらみを悪化させる可能性があるため中止した。

【経 過】

半夏厚朴湯 2包/日(2回)を処方した。2週間後には痰がらみ、腹部膨満感は改善し、皮疹も軽減した。

図3 半夏厚朴湯の特徴

- 半夏…去痰・腸管内停水の除去 痰がらみ
 - 厚朴…肺のリンパドレナージを促進 胸満
大腸の蠕動を促進 腹満
 - 茯苓…利尿・腸管浮腫の除去 浮腫
 - 蘇葉・生姜…腸管蠕動促進
- 喘息に使用できるということは、心臓喘息にも使用できる。
● 半夏厚朴湯は甘草を含まない。
半夏厚朴湯は心拡張不全に伴う肺うっ血、肺クリアランスの低下、誤嚥の予防に良い処方である。
- 【半夏厚朴湯の効能・効果】
気分がふさいで、咽喉・食道部に異物感があり、ときに動悸、めまい、嘔気などを伴う次の諸症：不安神経症、神経性胃炎、つわり、せき、しわがれ声

と考え、今まで服用していた大建中湯を中止して半夏厚朴湯2包/日(2回)を処方しました。そして2週間後には症状の改善が得られました。

入江 このような患者さんは非常に多いのではないかとありますが、半夏厚朴湯を選択した理由を教えてください。

板倉 半夏厚朴湯はヒステリー球や胸苦しさを改善する処方で、慢性咳嗽や気管支喘息にも応用されますから、心臓喘息の病名からも使用できると考えました。

入江 半夏厚朴湯の一剤ですべての症状に対応されるという、非常に無駄がない処方です。半夏厚朴湯の投薬目標に「咽中炙癰」がありますが、この患者さんには咽中炙癰はありましたか。

板倉 高齢者は咽頭の反射能力が低下しているため、典型的な咽中炙癰を呈することはあまりなく、むしろ、いつも

痰がからんでいるような状態を咽中炙癰と置き換えてもよいのではないかと考えました。

入江 半夏厚朴湯を生薬単位で解説をお願いします。

板倉 あくまでも仮説ですが、生薬単位で考えると図3のようになります。このように半夏厚朴湯は、拡張不全に伴う肺うっ血、肺クリアランスの低下、誤嚥という経過の予防に良い処方ですし、甘草を含まないので安全性も高いと思います。

入江 このような症例は日常の診療でも多く遭遇すると思いますので、大変参考になります。

症例2 88歳 男性 心不全

板倉 症例2は、倦怠感、足の浮腫、食欲不振を訴える高齢男性です(図4)。真武湯を処方したところ、翌週には浮腫はなく、食欲は増加し、倦怠感も改善しました。さらに数週間、真武湯を継続することで症状は安定したのですが、活動量の増加に伴い年相応に夜間尿や腰痛などの訴えがメインになってきたため八味丸に変方しました。

入江 まず、真武湯を選択した理由を教えてください。

板倉 真武湯は脾胃陽虚の処方で、胃腸機能の改善によって食欲を増加させます。慢性心不全の患者さんには冬になると食欲が低下する方が多いですが、食べられるようになることで栄養状態も改善し、数ヵ月後にはアルブミン値も上昇して、利尿薬の効果も得られるようになります。真武湯は身体を温める効果が強いので、身体冷えによる機能低下の状態を改善しますから、冬季という増悪因子の影響

図4 症例2 88歳 男性

【主 訴】

倦怠感、足の浮腫、食欲不振

【既往歴】

大動脈弁狭窄症のために内科通院中(心不全の標準治療)。冬になってから、体のだるさが増大し、横になってばかりで好きなラジオ体操にも行けなくなった。足の浮腫が増大し、利尿薬が増量されたが改善せず、かえって食欲が急激に低下し、顔などの皸は乾燥でますます目立つようになった。

【現 症】

身長 161cm、体重 50kg
心エコー: severe AS、EF 48%、LVDd 52mm。
冬の寒さで体内の臓器も冷えて、機能が低下(血行の悪化、酵素活性低下)することで、心不全の急性増悪をきたしやすい。食欲低下、だるくて横になりたいなど、慢性心不全増悪の予兆あり。
利尿薬の反応が悪く、細胞内脱水ばかりが進行し、皮膚はカサカサになっている。

【漢方医学的所見】

舌診: 淡白・胖大・歯痕あり。 脈診: 沈弦・無力。

【経 過】

真武湯5g/日を処方した。翌週には浮腫はなく、食欲増加、倦怠感も減少した。さらに数週間、真武湯を処方したところ、症状は安定し元気になったが、夜間尿や腰痛など、年相応の訴えが多くなってきたため、八味丸に変方した(この間に利尿薬の減量が可能であった)。

を減じる処方でもあります。

また真武湯は、利尿薬抵抗性の症例にも利尿作用があります。利尿薬とドパミン塩酸塩との併用で利尿効果が増強されますが、真武湯にはこれと類似の効果があります。利尿薬の反応が弱いときに真武湯を少し足すだけでも利尿薬の効果が増強されます。その背景には、附子の利尿作用と強心作用、芍薬の血行改善作用、さらに茯苓は利尿作用だけでなく細胞内と3rd spaceの水の不均衡を是正し、細胞内脱水の改善も期待できますし、白朮も食欲を改善し、長期的にはアルブミン値を改善する効果が期待できると思います。

心不全は冒頭で述べたようにさまざまな因子が絡む病態ですが、交感神経の慢性的な過緊張状態でもあります。具体的には手足の冷え、消化管運動の抑制、血管収縮、水分貯留、精神症状などが発現しますが、真武湯はこれらの症状に対する効果が期待できます(図5)。心不全の治療にβ遮断薬を用いることが多いですが、β遮断薬の陰性変力作用に対し、附子の陽性変力作用によって心拍出量はむしろ増加が期待できるので、低心機能の患者さんでも比較的安心して処方できます。

入江 経過観察時の評価に脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)などを測定しますが、真武湯の服用によって変動しますか。

板倉 実際に真武湯の服用によってBNP値などのマーカーは改善します。食欲が低下した高齢の慢性心不全患者さん

を対象に症例を集積すれば、真武湯のエビデンスの構築にも繋がる可能性は十分にあると思います。

入江 この患者さんは真武湯から八味丸に切り替えておられますが、両者の使い分けについて教えてください。

板倉 大まかには急性期に真武湯、慢性期に八味丸を用います。浮腫や肺水腫を取り除く作用は真武湯の方が強いので、急性症状がある場合にはまず真武湯を用います。さらに慢性期でも、消化管症状が顕著に残っている方やBNP値の変動が不安定な患者さんには真武湯を継続します。一方、比較的状态が安定しているのに利尿薬の効きが悪い、泌尿器症状があるというような場合は八味丸を使うことが多いです(図6)。

入江 八味丸にはエキス製剤と丸剤がありますが、板倉先生はどちらをお使いですか。

板倉 大半の症例で丸剤を用いています。八味丸の丸剤にはハチミツが含まれているので、硬便傾向の患者さんに使うことで便秘が改善するという方がいらっしゃいます。また、駆瘀血作用は丸剤の方が強い印象があります。

入江 八味丸には長期的な作用が期待できそうですね。

板倉 八味丸の服用で安定すると、患者さんはその後も長期にわたって安定します。心不全とTNF-αなどの神経体液性因子との関係に関する研究が進んでいますが、これは虚熱あるいは瘀血などの漢方的な病態と一致すると予想しています。その点で八味丸には駆瘀血作用や虚熱を取り除く作用があるので、長期的な改善効果が期待できます。

八味丸は虚労の処方ですが、虚労が長く続くと瘀血を合併するということが昔から言われています。八味丸はそのような状態を改善することから、長期の経過観察においては心不全の病態を改善する可能性があると思います。また八味丸は、心機能の低下に伴って腎臓の血流量が減少することでRAA系が活性化するという悪循環を改善する作用があるのではないかと考えています。さらに、心不全になると夜間尿が増加しますが、八味丸は心不全に伴う夜間尿

図5 心不全と真武湯

- 真武湯は、利尿薬抵抗性のものに対して利尿作用がある。利尿薬とドパミン塩酸塩を併用することで利尿効果は増強されるが、真武湯にはこれと類似の効果がある。
- 附子には利尿作用と強心作用がある。
- 芍薬には血行改善作用がある。
- 茯苓は利尿作用だけでなく、細胞内と3rd spaceの水の不均衡を是正し、細胞内脱水を改善する。このため、利尿と口渴を同時に治療する。

交感神経の慢性的な過緊張…手足の冷え、消化管運動抑制、血管収縮、水分貯留、精神症状

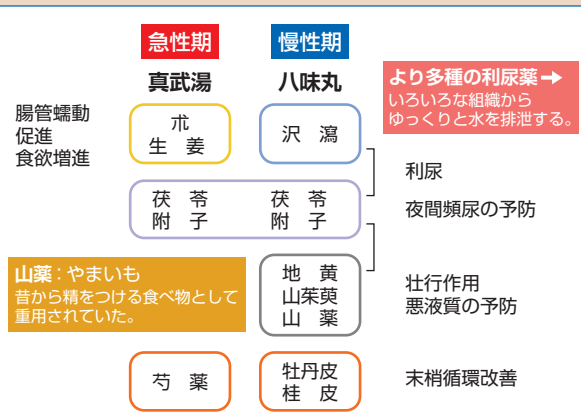
- | | | |
|-----------|------|-------|
| ● 手足を温める | 附子 | } 真武湯 |
| ● 消化管運動促進 | 生姜・朮 | |
| ● 血管弛緩 | 芍薬 | |
| ● 利尿 | 茯苓 | |
| ● 安心させる | | |

- 真武湯には、交感神経の調整作用が期待できる。
 - 真武湯は甘草を含まない。
- β遮断薬との違い：附子には陽性変力作用あり、心拍出量はむしろ増加する。

【真武湯の効能・効果】

新陳代謝機能の衰退により、四肢や腰部が冷え、疲労倦怠感が著しく、尿量減少して、下痢し易く動悸やめまいを伴うものの次の諸症：胃腸虚弱症、慢性胃腸カタル、慢性腎炎

図6 真武湯と八味丸



も改善しますので、消化器症状がなくある程度落ち着いたら八味丸の方が良いと思います。

症例3 90歳 男性 うっ滯性皮膚炎

板倉 症例3は、うっ滯性皮膚炎の高齢男性です(図7)。左室壁の肥厚があり、しかも高齢者であることからうっ滯性皮膚炎は心の拡張障害に伴うものと考えました。この患者さんの病態は血液の還流異常が想定できたのですが、前医では皮膚表面の治療しか受けていませんでした。

入江 うっ滯性皮膚炎について説明をお願いします。

板倉 うっ滯性皮膚炎は放置すると難治性の下腿潰瘍にまで進展して治療が困難になることから、その前に対処する必要があります。静脈血流不全によって皮膚血管内のうっ血が生じ、真皮上層に存在する毛細血管係蹄から出血をきたします。これによって組織にヘモジデリンが沈着し、皮膚は黒褐色調となり、さらに血流不全によって表皮細胞が障害され表皮の萎縮や落屑が起こり、潰瘍などが生じやす

くなります。また、皮膚バリア機構の崩壊と搔破による外来刺激に対する反応性が高まって湿疹病変を形成しやすいという病態を呈します。

入江 八味丸と当帰芍薬散を選択された理由を教えてください。

板倉 当帰・芍薬・地黄によって低下した静脈還流低下を改善することと、浮腫が静脈を圧迫していることから浮腫の改善を目的に茯苓・沢瀉を用います。また、皮膚のバリア機能の低下に対して皮膚を潤す地黄・当帰は有効です。このように心不全に伴う浮腫によって発症するうっ滯性皮膚炎の治療は、八味丸をベースに考えると良いと思います(図8)。



入江 「心不全の漢方治療」をテーマに、具体的には半夏厚朴湯、真武湯、八味丸の3処方をご紹介いただきました。

板倉 これらの処方はいずれも甘草を含まない処方なので、diffuseな浮腫を伴う慢性心不全にも安心して処方できますし、共通して利尿作用があり、3rd spaceに溜まっている水をうまく動かしてくれます(図9)。

入江 選択的競合的バソプレシン受容体拮抗薬が心不全の治療にも応用されています。西洋医学の分野がようやく東洋医学に追い付いてきたという感がありませんか。

板倉 それはあると思います。循環器領域は今後、東洋医学的な考え方が逆流入してくるのではないのでしょうか。漢方治療で動かしやすいのは水と陽気ですし、西洋医学的治療も自律神経内分泌因子・液性因子といういわば水と陽気に働きかけていますから、遠い存在とされている両者が実は最も相性が良いのかもしれない。

入江 板倉先生の貴重なお話しをお伺いして、循環器領域における漢方治療の幅がさらに広がったと思います。本日はありがとうございました。

図7 症例3 90歳 男性

【主 訴】

両下肢のかゆみ、冷え、赤み、下肢静脈瘤

【現病歴】

内科にて高血圧症を治療中。冬季に足浮腫が悪化し、利尿薬を処方されている。他院皮膚科・心臓血管外科を受診し、うっ滯性皮膚炎と診断され、弾性ストッキングと保湿軟膏、ステロイド軟膏が処方されるも改善を認めない。
両すね全体に紅斑、鱗屑、痂皮形成あり、搔破痕多数あり。
胃腸症状(－)、腰痛(＋)、膝痛(＋)、夜間尿3～4回、下肢の冷え(＋)。心エコーでは明らかな弁膜症はなく、収縮能の低下はなし。軽度の左室壁の肥厚を認める(IVS 12mm)。

【経 過】

八味地黄丸5.0g/日(2回)＋当帰芍薬散5.0g/日(2回)を処方した。紅斑が強い部位のみステロイド軟膏塗布とし、足全体は保湿軟膏の塗布とマッサージのみで経過観察とした。その結果、2～3ヵ月継続したところ、夜間尿は1～2回に減少した。皮膚炎は局所のみわずかに残存と大幅な軽快を認めた。

図8 浮腫と静脈還流：八味丸の作用

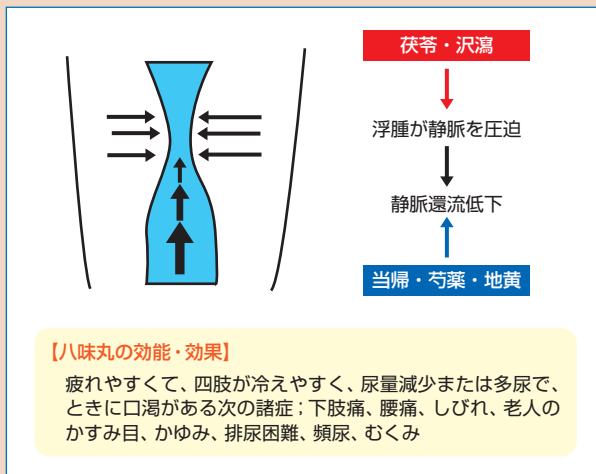


図9 心不全の漢方治療

半夏厚朴湯

去痰作用あり。
胸の苦しさをとる。
誤嚥性肺炎の予防が期待できる。

真武湯

心不全に対しての利尿作用は3剤の中で最も強い。
胃腸の蠕動を助け、食欲を増やす。

八味丸

夜間頻尿・浮腫を改善。
◎ 上記3処方はいずれも甘草を含まない。
◎ すべてに共通して利尿作用あり。

当帰芍薬散 ③

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

中大脳動脈閉塞モデル

Renら¹⁾は、ラットの中大脳動脈閉塞モデルでの神経や血管新生に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットを麻酔し、右外頸動脈を露出し、90分間結紮後、元に戻すことにより、一過性の中大脳動脈閉塞を誘導した。施術日から14日間、1日1回(中国の量ではヒト常用量の2倍相当、日本の量ではヒト常用量の約8倍量)、当帰芍薬散(唐当帰、唐川芍、白朮を使用、配合比は日本のものとは異なる)の熱水抽出エキスを強制経口投与した。14日目に反射・感覚を評価する神経行動学的試験と、運動の左右バランスを評価する上体旋回試験を行ったところ、中大脳動脈閉塞群では正常群と比較してそれぞれ有意に悪化していたが、当帰芍薬散エキス投与群では有意な改善が認められた。その後、ラットを屠殺し、灌流固定後、脳の組織切片を作成したところ、虚血周辺部の毛細血管における血管内皮細胞マーカーRECA-1陽性領域と脳室下帯における細胞増殖マーカーである5-ブロモ-2'-デオキシウリジン(BrdU)陽性細胞数、未熟ニューロンマーカーであるダブルコルチン(DCX)陽性細胞数と、DCXとBrdUの二重陽性細胞数は、中大脳動脈閉塞群では正常群と比較してそれぞれ有意に増加し、当帰芍薬散エキス投与群においてそれぞれさらに有意に増加していた。虚血した側の脳半球の線条体と脳皮質のホモジネート中の血管内皮細胞増殖因子(VEGF)と血管内皮型NO合成酵素(eNOS)の量も、中大脳動脈閉塞群では正常群と比較してそれぞれ有意に増加し、当帰芍薬散エキス投与群においてそれぞれさらに有意に増加していた。以上のことから、当帰芍薬散はVEGF-eNOSシグナル経路を介して虚血性脳梗塞による神経症状を改善することが示唆された。

嗅覚障害モデル

Songら²⁾は、嗅覚障害モデルでの当帰芍薬散の作用

を検討した。マウスの鼻孔に硫酸亜鉛を注入して嗅球を損傷した。その同日から、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10倍量)を自由飲水にて投与しながら飼育した。その3週後、ラットを屠殺し、嗅球と内嗅皮質を採取し、神経伝達物質の濃度を測定した。嗅球を損傷してから3週後の嗅球では、正常群と比較して損傷群においてドパミン(DA)と、その代謝産物である3, 4-ジヒドロキシフェニル酢酸(DOPAC)、ホモバニリン酸(HVA)量の有意な低下が認められたが、それらは当帰芍薬散投与群において回復傾向がみられ、DOPACとHVA量においては有意な回復が認められた。また、内嗅皮質においては、正常群と比較して損傷群において有意なDA、DOPAC量の増加が認められたが、それらは当帰芍薬散投与群においてそれぞれ有意に回復していた。以上のことから、当帰芍薬散はDAの代謝障害を改善することで、嗅球を保護する作用があることが示唆された。

モルヒネ連続投与による耐性モデル

井上³⁾はモルヒネの連続投与による耐性に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットにモルヒネを日ごとに量を増やしながら1、3、5日間連続皮下投与した。TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約0.6~13倍量)は、モルヒネ投与の7日前から最終投与時まで1日1回強制経口投与した。モルヒネ最終投与1日後にメタンフェタミンを皮下投与し、その後1時間の自発運動量を測定したところ、メタンフェタミンによる自発運動亢進はモルヒネの投与期間に応じて増加した。いずれのモルヒネ投与期間においても、当帰芍薬散を投与したラットでは自発運動量は用量依存的に有意に減少した。モルヒネ非投与時のメタンフェタミンのみでの自発運動亢進には、当帰芍薬散は影響しなかった。このことから、当帰芍薬散はモルヒネ連続投与における耐性形成を抑制することが推測された。

Itohら⁴⁾は脳における神経伝達物質量に対する当帰芍

葉散の作用を検討した。マウスにTSS(蒼朮配合)を単回(ヒト常用量の約6倍量)または1日2回(ヒト常用量の約13倍量)14日間、連続強制経口投与した。最終投与の1時間後にマウスを屠殺、脳を摘出し、大脳皮質、線条体、海馬に分け、それぞれに含まれる神経伝達物質類の濃度を測定した。当帰芍薬散を単回投与することにより、大脳皮質と海馬中のDAとHVAの量と海馬中のDOPAC量がそれぞれ有意に増加し、海馬中のノルアドレナリン(NA)量が有意に減少していた。14日間の連続投与後では、大脳皮質と線条体におけるNAとDA量が有意に増加し、大脳皮質中のDOPACと5-ヒドロキシインドール酢酸(5-HIAA量)が有意に増加していた。以上のことから、当帰芍薬散がコリン作動性神経系に何らかの作用を示すことが推測された。

末梢神経切断モデル

Itoら⁵⁾は、末梢神経切断による運動神経障害に対する当帰芍薬散の作用を検討した。ラットの右顔面神経を茎乳突孔の位置で切断し、その後、TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約6倍量)を食餌に混合して14または56日間飼育した。屠殺後、バラホルムアルデヒドで灌流固定し、脳を摘出後、各種組織切片を作成した。手術14日後の同側の顔面運動ニューロンのNADPHデヒドロゲナーゼ陽性神経細胞数は、sham群と比べて有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群では有意に低下していた。手術56日後では運動ニューロンの回復が認められるが、その生存している運動ニューロンの割合は当帰芍薬散投与群において有意に高かった。当帰芍薬散は神経障害後の酸化ストレスを抑制することにより神経保護作用を示すことが推測された。

各種ストレスモデル

Liら^{6, 7)}は、歯列矯正による疼痛並びに学習障害に対する当帰芍薬散の改善作用を評価した。Ti-Ni合金コイルスプリング歯列矯正器具をラットの右側上顎第一臼歯と上顎切歯に設置し、60gの矯正力をかけた。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(中国の量ではヒト常用量相当、日本の量ではヒト常用量の約4倍量)を、施術の5日前から7日後まで、1日2回強制経口投与した。施術をしたが矯正力をかけていないsham群と比較して、施術して矯正力を負荷した群では、負荷1日後を

ピークに顔身繕い行動と歯ぎしり行動が観察されたが、当帰芍薬散エキスを投与した群ではそれらは有意に抑制されていた。矯正力負荷1日後にラットを屠殺し、灌流固定後、脳の組織切片を作成し、三叉神経脊髄路核の尾側亜核におけるFos-IR(神経興奮マーカー)とIba-1(ミクログリア活性化マーカー)を染色したところ、矯正力をかけていない群と比較して負荷したことによりそれぞれの陽性細胞数が有意に増加していたのに対して、さらに当帰芍薬散エキスを投与した投与群ではそれぞれ有意に回復していた。また、当帰芍薬散エキスを同用量で5日間投与した別のラットに対して、同様の施術を施し、その直前から5日目まで1日1回モリス水迷路試験を行い、学習能力を評価した。Sham群では、安全地帯への到達時間が日ごとに短縮していったが、矯正力負荷群ではその短縮は有意に遅延し、有意な記憶障害が見られていた。当帰芍薬散エキスを矯正力負荷後も継続して投与した群では、安全地帯への到達時間はsham群と同等で、有意に回復した。負荷5日後にラットを屠殺し、灌流固定後、脳幹の組織切片を作成したところ、sham群と比較して矯正力負荷群では同側海馬歯状回でのグリア線維性酸性タンパク(GFAP)陽性神経幹細胞数は有意に増加し、アストロサイトの活性化が認められたが、当帰芍薬散投与群では有意に回復していた。また、視床下部の樹状突起棘を神経標識色素Dilにより染色し、その形態を顕微鏡下で観察したところ、sham群と比較して矯正力負荷群では神経突起棘の密度が有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群では有意に回復していた。以上のことから、当帰芍薬散の神経の興奮やミクログリア、アストロサイトの活性化を抑制することにより、歯科矯正によって起こる疼痛や空間記憶能力の低下を抑制することが示唆された。

杉山ら⁸⁾は、反復低温(SART)ストレスによる痛覚過敏に対する当帰芍薬散の作用を検討した。マウスを、午前9時から午後4時までは4℃と24℃とを1時間毎に交替、午後4時から午前9時までは4℃の環境下で飼育する反復低温ストレスを8日間負荷した。当帰芍薬散は、刻み生薬(白朮配合)から熱水抽出したエキス(ヒト常用量の約10倍量)をストレス負荷8日目に単回投与した。痛覚閾値は尾に対する圧刺激に対する逃避反応により測定した。SARTストレスを負荷することにより、痛覚閾値は有意に過敏となったが、当帰芍薬散を投与した群ではそれは有意に改善していた。SARTストレスを負荷しなかったマウスに当帰芍薬散を投与しても、

痛覚閾値には変化は認められなかった。このことから、当帰芍薬散はストレス性の慢性疼痛に対して有用であることが示唆された。

Iizukaら⁹⁾は、卵巢摘出動物に電気刺激ストレスを加えるモデルで、当帰芍薬散の抗ストレス作用を検討した。マウスの卵巢を摘出し、1週間の回復期間の後、底面に電極のあるケージに1日1回15分入れて電気刺激を与えるストレスを7日間負荷した。各ストレスを与える1時間前と最終ストレス負荷の翌日までの8日間、TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約1、4または13倍量)を1日1回経口投与した。最終投与の1時間後、ペントバルビタールを腹腔内に投与して、その後の睡眠時間によりストレスを評価したところ、開腹したが卵巢を摘出なかったsham群にストレスを負荷した群と比較して、卵巢摘出しストレスを負荷した群では有意な睡眠時間

の短縮が認められた。卵巢摘出非ストレス負荷群と比較して、卵巢摘出ストレス負荷群でも有意な睡眠時間の短縮が認められたのに対して、当帰芍薬散投与群では用量依存的に回復が認められ、中用量、高用量投与群で有意であった。Sham群にストレスを負荷した群に当帰芍薬散を投与しても、睡眠時間に影響は見られなかった。最終投与の1時間後に視床下部を摘出し、NAの代謝産物のMHPGとNAの比(NA代謝回転速度)を求めたところ、卵巢摘出非ストレス負荷群と比較して卵巢摘出ストレス負荷群では有意にNA代謝回転速度が亢進していたのに対して、当帰芍薬散投与群では用量依存的に改善が認められ、いずれの用量群でも有意であった。このことから、当帰芍薬散は更年期障害時において抗ストレス作用を示すことが推測された。

(以下次号へ続く)

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 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
中大脳動脈閉塞モデル	Renら ¹⁾	SDラット(♀) (280~320g, n = 4, 10)	熱水抽出エキス(白朮) 0.6g/kg/日 連続経口投与(14日間)	神経行動学的試験の有意な改善 VEGF-eNOSシグナル経路を介して神経症状を改善
嗅覚障害モデル	Songら ²⁾	C57BL/6マウス(♂) (6週齢, n = 5~6)	TSS(蒼朮) 0.8g/kg/日 飲水投与(3週間)	嗅球と内嗅皮質におけるDAの代謝障害を有意に回復
モルヒネ耐性モデル	井上 ³⁾	SDラット(♂) (6週齢, n = 5)	TSS(蒼朮) 0.05~1.0g/kg/日 連続経口投与(14日間)	モルヒネ連続投与によるメタンフェタミンの作用増強を用量依存的に抑制
	Itohら ⁴⁾	ddyマウス(♂) (6週齢, n = 8)	TSS(蒼朮) 0.5g/kg 単回、 1.0g/kg/日連続(14日間) 経口投与	脳内神経伝達物質のDAとその代謝物質や5-HIAAが有意に増加
末梢神経切断モデル	Itoら ⁵⁾	Wisterラット(♂) (250~300g, n = 4)	TSS(蒼朮) 0.5g/kg/日 混合餌投与(14、56日間)	運動ニューロンのNADPH-d ⁺ 神経細胞数を有意に減少 運動ニューロンを有意に回復
各種 ストレス モデル	Liら ^{6, 7)}	SDラット(♂) (180~200g, n = 6, 12)	熱水抽出エキス(白朮) 0.3g/kg/日 連続経口投与 (14日間or10日間)	三叉神経脊髄路核での神経興奮とミクログリアの活性化を有意に抑制 空間記憶能力の低下を有意に回復 海馬歯状回でのアストロサイトの活性化を有意に抑制 視床下部の樹状突起棘の密度の減少を有意に回復
	杉山ら ⁸⁾	ddyマウス(♂) (4週齢, n = 8)	熱水抽出エキス(白朮) 1.0g/kg 単回経口投与	痛覚閾値の低下を有意に改善
	Iizukaら ⁹⁾	ICRマウス(♀) (9週齢, n = 不明)	TSS(蒼朮) 0.3、1.0g/kg/日 連続経口投与(8日間)	睡眠時間の短縮を有意に回復 NA代謝回転速度の亢進を有意に改善

【参考文献】

- 1) Ren C, et al.: Herbal formula Danggui-Shaoyao-San promotes neurogenesis and angiogenesis in rat following middle cerebral artery occlusion. Aging Dis 6(4): 245-253, 2015
- 2) Song QH, et al.: Long term effects of Toki-shakuyaku-san on brain dopamine and nerve growth factor in olfactory-bulb-lesioned mice. Jpn J Pharmacol 86(2): 183-188, 2001
- 3) 井上徳浩: モルヒネ連続投与によるメタンフェタミン作用増強に対する当帰芍薬散の抑制効果. 和歌山医学 50(2): 155-163, 1999
- 4) Itoh T, et al.: Effects of single and repeated administrations of Toki-shakuyaku-san on the concentrations of brain neurotransmitters in mice. Meth Find Exp Clin Pharmacol 20(1): 11-17, 1998
- 5) Ito M, et al.: Neuroprotective effects of TJ-23 (Tokishakuyakusan) on adult rat motoneurons following peripheral facial nerve axotomy. Otolaryngol Head Neck Surg 136(2): 225-230, 2007
- 6) Li H, et al.: Danggui-shaoyao-san, a traditional Chinese medicine prescription, alleviates the orthodontic pain and inhibits neuronal and microglia activation. Chin Med J 127(20): 3630-3637, 2014
- 7) Li H, et al.: Effects of Danggui-Shaoyao-San on the influence of spatial learning and memory induced by experimental tooth movement. Chin Med J 128(14): 1948-1955, 2015
- 8) 杉山清 ほか: 慢性疼痛モデルにおける漢方薬の評価. 漢方と最新治療 6(2): 173-179, 1997
- 9) Iizuka S, et al.: Effects of Toki-shakuyaku-san on electric footshock stress in ovariectomized mice. Meth Find Exp Clin Pharmacol 20(1): 39-46, 1998

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



図1 セイロンケイヒの形態

現在では簡単に入手できるスパイスであるが、冷蔵庫等の保存方法がない15～17世紀には、肉やその製品の保存にスパイスは必須で桂皮をはじめナツメグ、ペパー、チョウジ等を巡ってスパイス戦争と呼ばれる状況が続き、ヨーロッパ諸国はこぞってスパイスの獲得に鎧を削った。

本画は、1800年末にカラーにより描かれたセイロンケイヒである。カラーの画は極めて精密に描かれていることから、生薬の講義に生薬標本とともに広く供覧されてきた。

正山 征洋 所蔵

日本薬局方にはケイヒ *Cinnamomum cassia* Blume が規定されている。*C. cassia* はトンキンニッケイ (東京肉桂) と呼ばれてきたもので、クスノキ科に属する常緑性の高木で、葉は長く楕円形、革質で互生する。初夏に、図1に見られるような白緑色の小さな花を多数開き、後に果実が黒熟する。学名の *Cinnamomum* はギリシャ語の *cinein* (巻く) と *amomos* (申し分ない) に由来しており、桂皮の形態と香りの良いことを表している。また、*cassia* は香りの良い意である。なお、桂皮は樹皮または周皮の一部を除いたものである。*Cinnamomum* 属植物には *C. cassia* (図2) の他にセイロンケイヒ *C. verum* (= *C. zeylanicum*、図1)、ジャワニッケイ *C. burmannii* 等がある。桂皮は漢方薬294処方中約32%の処方に配合される重要な生薬であるが¹⁾、年間の輸入量1,500～2,000トンのうち薬用は15%の300トン程度である。なお、上記のセイロンケイヒやジャワニッケイは香辛料として用いられている。

桂皮は神農本草経の上薬に収載され、脾胃を温め、風寒を散らす、血脈を通す効果があると説かれている。漢方処方では頭痛、発熱、のぼせ、身体疼痛などを目的に、桂枝湯に代表される多くの処方に配合される要薬で、桂枝湯(桂皮、芍薬、大棗、甘草、生姜)を中心として種々生薬が配合され、適応がさまざまな方向へ展開している。

桂枝湯は本来虚証気味で汗が出ている風邪のときの適用が多いが、さらに葛根を加えた桂枝加葛根湯は体力が低

下気味で、汗が出ていて頭痛や肩こりがある風邪の諸症状に投与されることが多い。

一方、桂枝湯に芍薬を増量した桂枝加芍薬湯は腹痛や腹部膨満感等に適用であり、芍薬と膠飴を加えた小建中湯は、特に子供の精神的な胃腸障害等に用いられる。

冷えがある神経痛や関節炎等の痛みに対しては附子と朮が配合された桂枝加朮附湯、さらに茯苓が加えられた桂枝加苓朮附湯が機能する。

冷えが強く痛みも感じる場合は、体を温める働きを持つ当帰や呉茱萸を配した当帰四逆加呉茱萸生姜湯の出番である。

また、精神的にまいって不眠等を訴える場合は桂枝加竜骨牡蛎湯が適用となる。一方では小柴胡湯との合方である柴胡桂枝湯となり微熱が続いて長引く風邪や精神的な面への適応と方向を変えている。

図2 最高級品と言われるベトナム産桂皮 (*C. cassia*)



図3 桂皮のジテルペンcinnassiol類の構造

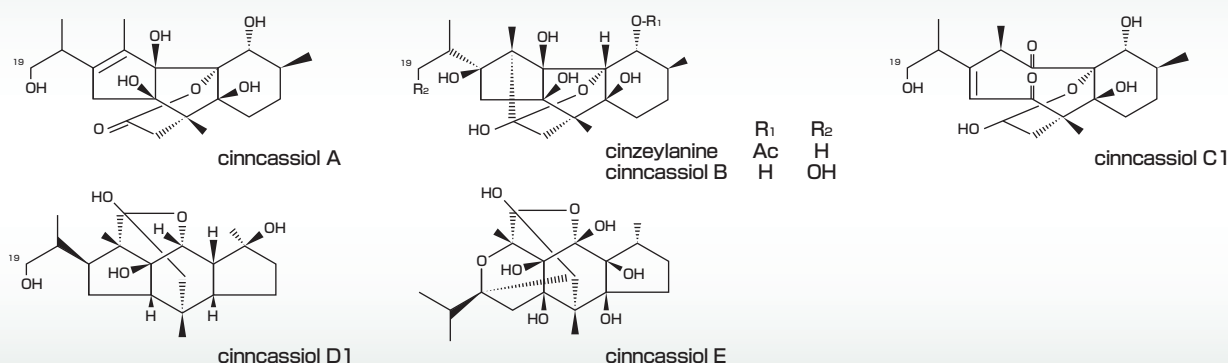
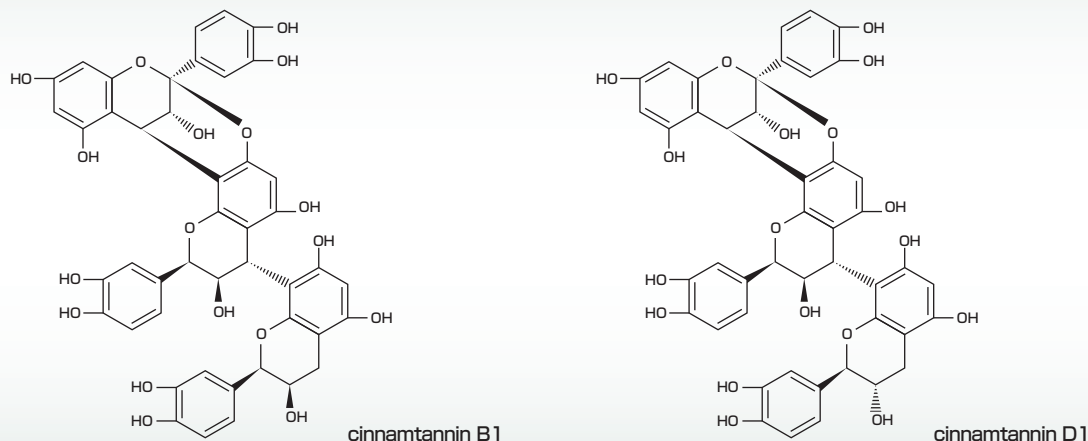


図4 桂皮の甘いタンニンとして単離されたcinnamtannin類の構造



以上のとおり生薬の特徴をとらえて配合することで効き方の方向性が変化することから漢方は豹変すると言われる所以である。

桂皮の成分は精油が1~3.5%も含まれ、中でもcinnamaldehydeが主で、その他通常のテルペン類が含まれる。また、特徴ある一連のジテルペン類、cinnassiol A、cinzeylanine、cinnassiol B、cinnassiol C1、cinnassiol等(図3)、また、もっとも複雑な構造を持つcinnassiol E等が単離されている²⁾。

桂皮のタンニン類も古くから知られているが、1980年代に西岡らのグループによりプロシアニジンポリマーである多くのcinnamtannin類が単離構造決定された³⁾。

通常タンニン類は渋みが強い化合物であるが、甘いタンニンとしてcinnamtannin B1とcinnamtannin D1が単離された(図4)。桂皮の独特の匂いは当然cinnamaldehydeであるが、甘さはcinnamaldehydeとプロシアニジンポリマーのcinnamtannin B1とD1である。

桂皮には鎮静作用や鎮痛作用、解熱作用、血圧降下作用等が認められているが、これらは精油の主成分であるcinnamaldehydeの活性と言われている⁴⁾。その他の薬理作用については、Rao等の総説に詳しく述べられている⁵⁾。抗炎症作用や抗腫瘍作用が認められている。脳神経細胞系の抗炎症作用がiNOS、COX-2、NO等炎症関連因子を抑制することが明らかとなっている。これら抗炎症作用を持

つ成分としてoroxindin、quercetin、hesperidin等フラボノイドが単離され、さらに2'-hydroxycinnamaldehydeがNO産生を抑制することを明らかにしている。トロンボキサンA2レセプターのアンタゴニストであるリグナンの一種であるcinnamophilinにはラットの脳梗塞予防作用があることが報告されている。桂皮はまたコレステロールや中性脂肪の低下作用を惹起することが報告されている。精油成分は抗菌性、抗カビ作用が強く、また、抗酸化、抗糖尿病病活性が認められているが、それらの主成分として含有されるcinnamaldehyde、cinnamic acidは心虚血性心疾患の予防効果があることが判明している⁴⁾。

前述のcinnamtannin B1は、3T3-Lアジポシドのインスリンレセプターのリン酸化を活性化し、糖の細胞内取り込みを活性化させることが報告されている⁶⁾。

【参考文献】

- 1) 合田幸広、袴塚高志、新一般用漢方処方の手引き: じほう、2013年
- 2) T. Nohara et al.: Two novel diterpenes from bark of Cinnamomum cassia, Phytochem. 21: 2130-2132, 1982
- 3) I. Nishioka.: Constituents of Cinnamon (Cassia bark), Oriental Healing Arts Int. Bull. 12: 354, 1987.
- 4) 中薬大辞典、第3巻、小学館: p.2008, 1985
- 5) P.V. Rao et al.: A multifaceted medicinal plant, Evidence-Based Compl. Altern. Med.: Article ID 642942, 2014
- 6) M. Taher et al.: A proanthocyanidin from Cinnamomum zeylacum stimulates phosphorylation of insulin receptor in 3T3-L adipocytes, J. Technology 44: 53-68, 2006

【お知らせ】

今号をもって本連載は終了とさせていただきます。ご愛読ありがとうございました。

人參湯

傷寒論・金匱要略

組 成	人參・甘草・朮各3.0, 乾姜2.0~3.0
主 治	中焦虚寒
効 能	温中祛寒, 補気健脾

プロフィール

この処方の出典は2つあり、1つは『傷寒論』霍亂病篇の理中丸で、もう1つは『金匱要略』胸痹門の人參湯である。両処方ともに人參・甘草・朮・乾姜各三兩を用いる。理中丸はこれらの生薬を粉末にして蜜で鶏子黄大の丸薬とし、1回ごとに沸騰したお湯に1日に3回服用する（宋版では1日に3~4服、夜2服とある）。人參湯は、そのまま普通に煎じて3回に分服する。両者の薬効の違いについて明確に書いたものはないが、現在は、煎剤の人參湯を用いる。医療用漢方製剤も同様である。

方 解

主薬は乾姜で、その辛熱で中焦を温めて陽気を振奮し、寒邪を去ることによって冷えによる腹痛や嘔吐を止める。人參は脾胃の気を補って昇清降濁の機能を回復させる。朮は健脾燥湿作用によって人參の働きを助け、甘草は益気して中焦を和し、同時に諸薬を調和する。全体で、温中散寒・補気健脾することによって、裏寒による脾胃の運化と昇降の失調を回復させる。

四診上の特徴

山田は「体格、体質ともに虚弱な人が多く、体力が低下している状態で用いる機会が多い。腹診では腹部全体の緊張力が弱く、腹壁が軟弱である。そして心窩部に振水音を認めるのが人參湯の正証である。時には痩せていて腹壁は薄い¹⁾、薄い板を張ったように硬くなっていることもある。」と述べている¹⁾。

大塚は、人參湯の使用目標を下記のようにまとめている²⁾。

1. 顔色の蒼いこと。血色が悪くて生気のない人が多い。平素強健な人でも、病気に罹って人參湯証を呈するようになると、生気を亡い血色が悪くなる。
2. 唾液が希薄で口内にたまる傾向がある。従って口渴を訴えることがあっても舌は必ず湿濡している。舌苔のあることは稀である。また、咳嗽のある場合には、希薄な痰が多く出る。
3. 小便自利を訴える者が多い。下痢をしている場合は小便不利になることが普通であり、浮腫のある場合も亦小便不利になることが通例であるが、人參湯証では下痢をしても小便自利の傾向があり、浮腫があっても小便自利の症状があるものが多い。また足が冷えると小便が近くなると言うのも人參湯の一つの目標となる。
4. 手足の厥冷を訴える者が多い。人參湯証の患者は手足の厥冷を訴え、そのために頭重、不眠を訴える者すらある。
5. 目眩を訴える者が多い。
6. 心下痞硬、心胸痛、胸満等の症状がある。腹診するに腹壁

が一体に膨満して軟弱で胃内停水を証明するものと、腹直筋を板の如く触れるものとある。

7. 浮腫のある者がある。これは虚腫に属する者で、指圧により陥凹して中々隆起してこない場合が多く、皮膚の栄養悪く小便自利の傾向がある。
8. 出血をきたす者がある。咯血、吐血、子宮出血、衄血などいずれの場所から出血してもよいが、黄連や地黄のゆく場合と嚴重に鑑別しなければならない。それには他の症状をよく観察することが必要である。
9. 嘔吐、下痢或いは便秘を来すことがある。
10. 身体疼痛を訴えることもある。
11. 脈は遅緩、或いは遅弱のものと弦細のものが多い。

使用上の注意

服用初期に浮腫が出現することがあり、これは甘草の影響と考えられるが、はっきりしない。大塚は「人參湯を数回飲んでいううちに浮腫が現れることがある。これは良い徴候であるが、この浮腫を早く去ろうと思えば五苓散を与えようとい。2~3日の服用でよくなる。」と述べている³⁾。

臨床応用

人參湯は裏寒を目標に用いることで、消化器症状のみならず幅広い応用が期待できる。また附子を加味（附子理中湯）したり、真武湯と合方して茯苓四逆湯の代わりに用いるなど、他剤との合方もしばしば行われる。

消化器疾患

食欲不振や胃痛、嘔気・嘔吐、下痢・便秘などの消化器症状と冷えを認める例に人參湯を投与すると、冷えと同時に諸症状が軽快することはよく経験する。

織部は、虚証の人が冷たいものを取りすぎて人參湯証になるケースが多いとし⁴⁾、大宣見は、心身症が増悪する際にアイスクリームやチョコレートを過食して食欲不振や嘔気を訴える女児に、食事指導と人參湯を投与して治癒させたと述べている⁵⁾。

また、『傷寒論』の条文にあるように、薄い唾液が止めどもなく流出する場合（喜唾）に人參湯を投与すると改善する場合がある。松田による典型例では、2週間で喜唾が消失し、胃痛も軽快したと述べている⁶⁾。

慢性胃炎や機能性胃腸症にも頻用されているが、一般的すぎるのか症例報告などはない。松本らは、胃下垂の患者に対しインジゴカルミンの排泄能やCornell Medical Indexを検討した。その結果、CMIのI、II領域に人參湯証の患者が多く、人參湯投与でインジゴカルミン排泄能は改善し、愁訴も改善したと報告

している⁷⁾。高山は診察や胃透視をして、胃腸の動きが活発でバリウムの排泄が早く、日常食物の胃内停滞時間が短いと思われる症例には半夏瀉心湯を、その逆の傾向を呈する症例には人参湯を投与している。腹診では半夏瀉心湯の患者では温かく、人参湯では何かヒンヤリしていると述べている⁸⁾。松田は胃切後16年続いているダンピング症候群の、食後の嘔気、腹痛、下痢に対し人参湯が有効であったと述べている⁹⁾。

人参湯を使用の際には、冷えや易疲労感を目標とする¹⁰⁾。山田は「胃腸型感冒では体温が上昇しても寒気が強く、お腹が張ったり痛んだり、嘔吐したりする病態や、裏寒証でお腹が冷えている病態に温めて治療する働きがある。」と述べている¹¹⁾。

また、乳児¹¹⁾から高齢者まで投与され、いずれも心窩部の冷え、心下痞硬、下痢しやすい、冷飲食¹²⁾などの徴候を参考に用いて、数日から数週で下痢が改善した報告がある。高木は潰瘍性大腸炎による下痢に対して、心下痞硬などの所見を目標に人参湯を投与し、良好なコントロールを得ている2例と¹³⁾、若い頃からの日に数回の下痢が、人参湯加附子を1回内服しただけで改善した高齢者の1例を報告している¹⁴⁾。

過敏性腸症候群の治療薬として、人参湯は各書に記載があるが報告は少ない。龍野は29例中成人の3例に本方を使用し、2例は有効、1例はやや有効であったと報告している¹⁵⁾。また、大石は2例の小児に用いて¹⁶⁾、高木は成人男性で有効であったと述べている¹⁷⁾。

呼吸器・上気道疾患

福田らは心下痞硬と心下冷を目標に慢性閉塞性肺疾患と間質性肺炎の患者に人参湯を投与した結果、消化器症状と同時に呼吸器症状が軽快したと報告している¹⁸⁾。さらに阿南らも1例、同様な報告をしている¹⁹⁾。龍野は、感冒後に痰が切れない症例に用いた報告をしている²⁰⁾。

三瀧は、感冒後の気管支炎に対して人参湯を用いたと述べている。虚弱な老婦人のこじれた感冒に対し、心下の冷えを目標として投与したところ、日頃は1ヵ月続く咳が3日で治癒したとのことであった²¹⁾。織部も感冒後1ヵ月続く咳に対して本方を用いて2日で70%改善し、14日後には治癒した例を報告し、人参湯は甘草と乾姜を含み、甘草乾姜湯の方意があるため有効であったと考察している²²⁾。また、陣内は風邪を引きやすい5例に人参湯を用いたところ、風邪を引かなくなったと報告している²³⁾。

その他

胸痹に対する使用報告がある。山田は「胸が痛い時、肋間神経痛の時に心臓が悪くなったのではないかと心配する人がいますが、そういう痛みではなく狭心症に似た胸の何となく締め付けられる痛みの時で胃の悪い時です。」と述べ²⁴⁾、狭心症様の痛みを自覚した同僚に対し、心下痞硬と弱い振水音を目標に人参湯を用いて軽快したと述べている²⁵⁾。

松田は、蕁麻疹が改善しなかった女性に対し、強い疲労を目標に人参湯を併用したところ著効を得た症例を報告している²⁶⁾。

婦人科疾患では、悪阻と帯下、冷え症、不妊症に用いることがある。当帰芍薬散との合方がしばしば行われている。大塚は、妊娠悪阻の症例を報告している²⁾。また、大塚²⁷⁾と龍野²⁸⁾は帯下に対する報告をしている。どちらも水様の帯下が多い患者で冷え症であった。裏寒があると判断し人参湯を投与したところ、1週間以内にどちらも改善したと述べている。また、冷え症では高木が四肢の冷えに有効だった1例を報告している²⁹⁾。不妊症でも高

木が人参湯単独の報告をしている²⁹⁾。ほかには当帰芍薬散との³⁰⁾、男性不妊に対しては八味地黄丸との併用³¹⁾が知られている。

円形脱毛症に対しても有効なことがある。小田口らや高木は腹証から人参湯を選択し、発毛が生じた1例を報告している³²⁾。特に高木の症例は体力が付いてきた4ヵ月目に効果をみている¹⁷⁾。

岩田らは脾胃に問題があるアレルギー性鼻炎の2例に対し人参湯を投与し、鼻炎症状のみならず湿疹や蕁麻疹などの皮膚症状や冷え、易疲労感なども改善したと述べている³³⁾。さらに高木は耳鳴りの患者2例に対し、人参湯合真武湯、附子理中湯が奏効したと報告している³⁴⁾。

また、河野は虚弱体質の中学生の男児³⁵⁾、盛らは慢性疲労症候群の治療報告で2例が人参湯で軽快したと述べている³⁶⁾。高木は転移性肺癌に対し、抗癌性生薬を併用して加療したところ進行が抑制されていると報告している¹⁴⁾。

【参考文献】

- 1) 山田光胤: 勿誤葉室方函口訣解説(96), 漢方医学講座 29: 35-41, 1983
- 2) 大塚敬節: 人参湯に就て(二), 漢方と漢薬 5: 109-120, 1938
- 3) 大塚敬節: 漢方診療三十年, 創元社: 206-207, 1959
- 4) 織部和宏 ほか: 東洞先生はそうおっしゃいますか(8), 月刊漢方療法 15: 670-675, 2011
- 5) 大宣見義夫: 消化器症状を訴える3症例にみる漢方治療と心身医療のはざまの病態, 小児東洋医学会誌 25: 58-63, 2013
- 6) 松田邦夫: 治験録(101), 活 34: 13-15, 1992
- 7) 松本 裕 ほか: 胃下垂症と胃排出機能に関する研究, 診療と新薬 14: 1463-1469, 1977
- 8) 高山宏世: めんげん 腹は温いか冷たいか?, 福岡医師漢方研究会会報 1: 11, 1980
- 9) 松田邦夫: 治験録(93), 活 33: 55-57, 1991
- 10) 松田邦夫: 治験録(36), 活 28: 2, 1986
- 11) 大塚敬節: 小児治験八例, 漢方と漢薬 7: 848-851, 1940
- 12) 岡本光石: 現代における霍乱の治療について, 現代東洋医学(臨増) 6: 80-81, 1985
- 13) 高木嘉子: ヨシコクリニック治験19, 月刊漢方療法 12: 144-152, 2008
- 14) 高木嘉子: ヨシコクリニック治験81, 月刊漢方療法 17: 920-922, 2014
- 15) 龍野一雄: 易刺激性腸の臨床経験, 日東医誌 18: 129-134, 1967
- 16) 大石 興: 人参湯が有効であった過敏性腸症候群の2例, 小児疾患の身近な漢方治療 4: 84-88, 2005
- 17) 高木嘉子: ヨシコクリニック治験37, 月刊漢方療法 13: 924-926, 2010
- 18) 福田秀彦 ほか: COPD、間質性肺炎に伴う諸症状に対して人参湯が有効だった3症例, 日東医誌 63: 261-265, 2012
- 19) 阿南栄一朗 ほか: 肺中冷や脾気虚の改善がCOPDの呼吸症状の改善に寄与した2例の検討, 漢方の臨床 62: 1481-1490, 2015
- 20) 龍野一雄: 治験例, 漢方の臨床 2: 430-434, 1955
- 21) 三瀧忠道: 急性期における漢方治療, 日東医誌 62: 172-195, 2011
- 22) 織部和宏: 頑固な咳と漢方療法, 漢方と診療 3: 288-289, 2012
- 23) 陣内弘和: かぜ症候群に対する人参湯の予防的使用経験, 漢方の臨床 49: 1046-1048, 2002
- 24) 山田光胤: 『金匱要略講話』講義(15), 活 45: 166-173, 2003
- 25) 山田光胤: 荀庵ひとりとこと(122), 月刊漢方療法 11: 190-191, 2007
- 26) 松田邦夫: 治験録(22), 活 27: 3, 1985
- 27) 大塚敬節: 治験, 漢方と漢薬 10: 802-804, 1943
- 28) 龍野一雄: 治験例, 東洋医学 1: 157-159, 1950
- 29) 高木嘉子: ヨシコクリニック治験38, 月刊漢方療法 14: 42-46, 2010
- 30) 織部和宏 ほか: 東洞先生はそうおっしゃいますか(17), 月刊漢方療法 16: 418-423, 2012
- 31) 保母光彦 ほか: 八味地黄丸、人参湯にて成功した男性不妊の1例, 現代東洋医学(臨増) 6: 150-151, 1985
- 32) 小田口浩 ほか: 円形脱毛症に人参湯加味方が効果を示した症例, 漢方の臨床 54: 942-946, 2007
- 33) 岩田潤二郎 ほか: アレルギー性鼻炎に対する人参湯の治験, 日東医誌 34: 189-191, 1983
- 34) 高木嘉子: ヨシコクリニック治験51, 月刊漢方療法 15: 126-129, 2011
- 35) 河野 順: 漢方体験記(22), 漢方の臨床 29: 177-178, 1982
- 36) 盛 克己 ほか: 慢性疲労症候群に対する漢方治療の効果, 漢方の臨床 55: 847-861, 2008

第34回日本認知症学会学術集会 ランチョンセミナー レポート BPSD治療における 抑肝散加陳皮半夏の位置付け

【座 長】 日本赤十字社前橋赤十字病院 神経内科 部長

針谷 康夫 先生

【演 者】 横浜新都市脳神経外科病院 内科・認知症診断センター 部長
藤田保健衛生大学 救急総合内科 客員准教授

眞鍋 雄太 先生



眞鍋 雄太 先生



針谷 康夫 先生

認知症症状の進行を抑制する薬剤の登場により、認知症の薬物治療は着実に進歩している。しかし、患者の介護負担の大きな要因であるBPSDの治療には未だ課題は多い。横浜新都市脳神経外科病院 認知症診断センター部長の眞鍋雄太先生は、BPSD治療における漢方薬の有用性に着目し、抑肝散加陳皮半夏の可能性について検討されている。去る10月4日に開催された第34回日本認知症学会学術集会 ランチョンセミナーでは、日本赤十字社前橋赤十字病院 神経内科部長の針谷康夫先生を座長に、眞鍋先生が「BPSD治療における抑肝散加陳皮半夏の位置付け」をテーマに、現在検討中の臨床試験成績を交えて講演された。

● 認知症性疾患におけるBPSD治療の現状

BPSDの薬物治療は、従来のD₂受容体遮断薬よりコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)が合理的な選択であると報告されて以降¹⁾、ChEIが主流となっている。しかしChEIは、「認知症疾患治療ガイドライン2010」では認知機能障害の治療における推奨グレードはAだが、BPSDの治療では「グレードなし」である。また、BPSDの各症状に有効な治療薬として、ChEI、非定型抗精神病薬、抗うつ薬、トラゾドン、ベンゾジアゼピン系薬物や抑肝散が推奨されているが、いずれもグレードはない。

レビー小体型認知症(DLB)のBPSD治療については、ChEIの推奨グレードはBとされ、ほかに非定型抗精神病薬と抑肝散が推奨(グレードC1)されている。しかし、DLBのBPSDに対するChEIの効果を検討したわれわれの報告では、NPIの10項目中、不安、多幸、脱抑制、易怒性では改善は認められなかった²⁾。また、NMDA受容体拮抗薬のBPSDに対する有用性を示す報告はあるが³⁻⁵⁾、無為やうつ症状の改善度は低い。うつ症状については、McKeithらはSSRI・SNRIを推奨しているが⁶⁾、有用性を示す体系化された検討結果は報告されていない。不安や焦燥などのセロトニン(5-HT)関連症状に対してはChEIの有用性は低い。このようにBPSD治療における課題が多い中で、漢方薬の有用性が注目されている。

● BPSD治療における抑肝散・抑肝散加陳皮半夏

抑肝散は、神経症・不眠症・小児の疳症や夜泣きの効能を有する漢方薬である。主薬である釣藤鈎は、5-HT_{1A}受容体へのpartial agonist作用による不安・焦燥感の改

善、5-HT_{2A}受容体のdown regulation作用による幻覚の緩和、さらにNMDA受容体への作用を有しており、BPSD治療薬としての有用性が報告されている⁷⁻¹¹⁾。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方である。陳皮には、摂食促進ペプチドであるグレリンの分泌促進、ミエリンの再生化、抗不安作用を有する「ヘスペリジン」¹²⁾、記憶障害改善作用、コリン作動性神経の変性抑制作用、Aβの蓄積抑制作用、Aβの神経毒性抑制作用を有する「ノビレチン」が含有されている。このように抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散の作用に抗不安作用が増強され、さらに消化器症状の改善作用が加味された処方であり、BPSDに対するより高い有用性が期待される。

● 自験からみる抑肝散加陳皮半夏の可能性

BPSD治療における抑肝散加陳皮半夏は、低用量(3.75g; クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB)の

- 認知症性疾患のBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性と安全性の検討。
下位項目：特に5-HT関連の不安や焦燥での改善効果について検討。
- MMSE、NPI-10、Zarit8を用い、0週/2週/6週で評価。
0~2週は3.75g/日、NPI-10のいずれかで6以上の項目がある場合、7.5g/日へ増量し、さらに4週間観察。
- 2step法を用いる理由：抑肝散2.5g/日で有意差はなかったため、抑肝散加陳皮半夏3.75g/日ではどうかを検討した。
- 対象症例は神経変性性認知症性疾患
- 目標症例数 100症例
- K値の変動、浮腫等有害事象の検討

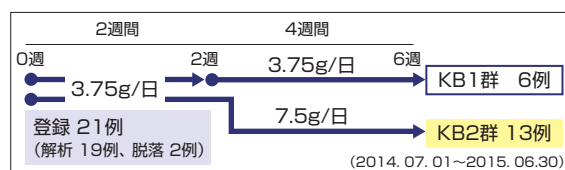


図1 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討

1包)でも有用である印象を持っている。さらに、抑肝散加陳皮半夏の8週間投与で、アルツハイマー型認知症(AD)患者の不安や焦燥に有効であることが報告されており¹³⁾、自験例でもADに伴う不安・焦燥、DLBに伴う幻視や妄想に対する効果を実感している。1包3.75gであることから、全量服用の場合でも1日2回服用という手軽さもある。

そこでわれわれは、抑肝散加陳皮半夏のBPSDに対する有用性について、多施設での検討を開始した(図1)。現在の登録症例は21例(解析可能症例 19例)であり、投与量別では、3.75g/日群(以下、KB1群)は6例、7.5g/日への増量群(以下、KB2群)は13例である。

全症例の検討では、NPIスコアは2週・6週のいずれの時点においても有意に低下し、投与法を問わず有意に改善した。投与パターン別の検討ではいずれも有意な改善が認められた。KB1群は特に0~2週での改善が顕著であり、6週までその効果が維持されていた。KB2群は0~6週、2~6週で有意差が認められ、少量で効果が不十分な場合には、増量で効果が得られる可能性が示唆された(図2)。症状別では興奮と異常行動で有意差が認められた。不安や易刺激性では有意差がなかったが、有訴例における症状別の推移では、不安・易刺激性などの症状はKB1群で改善の傾向がみられた(図3)。

以上の結果から、抑肝散加陳皮半夏はいずれの投与量でもBPSDに有用であった。3.75g/日で改善効果が期待されることから、介護者の負担軽減と服薬コンプライアンスの向上が期待できる。今後、症例を蓄積することで、症状別・疾患別の検討を加え、BPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性をより客観的に評価したいと考えている。

(自験の結果については現在老年精神医学雑誌に投稿中)

● まとめ

抑肝散加陳皮半夏は、BPSDに対して有用である可能性が示唆されている。特に、従来の治療薬では満足な効果が得られていない不安・焦燥などの5-HT系の症状に対して低用量で有効であることが期待される。

BPSD治療において、治療目標とするBPSDの種類によって適切な薬剤を選択することが重要であり、抑肝散加陳皮半夏は有効な選択肢になりうると考えている(図4)。

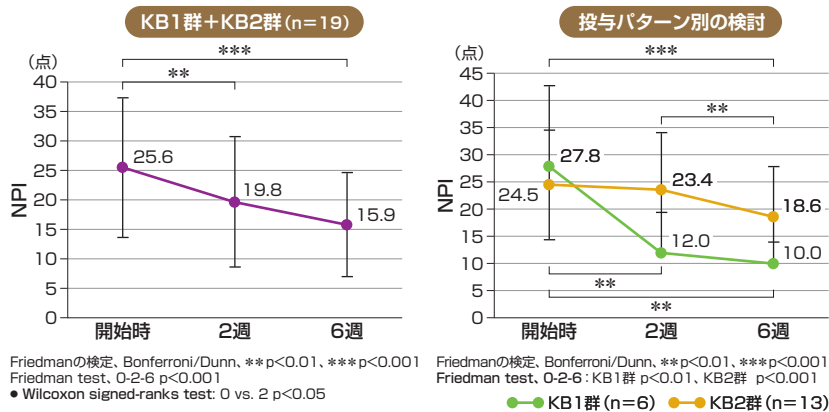


図2 NPIスコアの推移

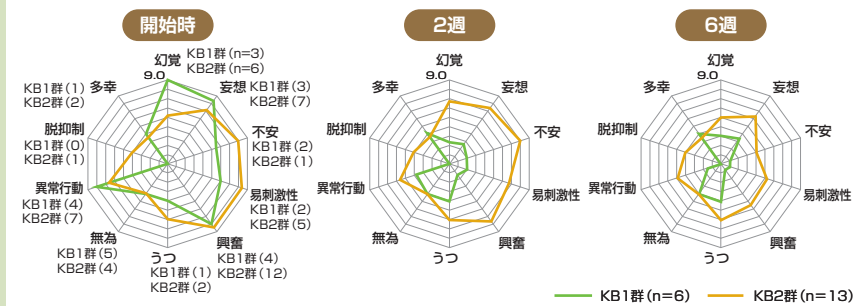


図3 有訴例における症状別の推移

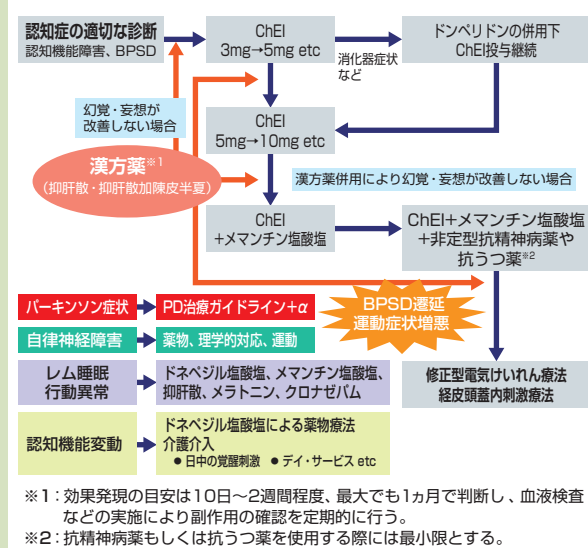


図4 BPSD標準治療シンプルチャート(私見)

【参考文献】

- 1) McKeith I, et al.: Lancet, 356: 2031-2036, 2000
- 2) Manabe Y, et al.: Psychogeriatrics, 2015 Jul 16. doi: 10. 1111/psyg. 12140. [Epub ahead of print]
- 3) Maidment ID, et al.: Ann Pharmacother, 42: 32-38, 2008
- 4) Lockhart IA, et al.: Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 1: 212-227, 2011
- 5) Maidment ID, et al.: Ann Pharmacother, 42: 32-38, 2008
- 6) McKeith IG, et al.: Neurology, 65: 1863-1872, 2005
- 7) Iwasaki K, et al.: J Clin Psychiatry, 66: 248-252, 2005
- 8) Monji A, et al.: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 33: 308-311, 2009
- 9) Mizukami K, et al.: Int J Neuropsychopharmacol, 12: 191-199, 2009
- 10) Iwasaki K, et al.: Psychogeriatrics, 12: 235-241, 2012
- 11) Iwasaki K, et al.: J Am Geriatr Soc, 59: 936-938, 2011
- 12) Ito A, et al.: Molecules, 18: 10014-10023, 2013
- 13) 宮澤仁朗: 精神科, 14: 535-54, 2009

老人性声帯溝症に対する白虎加人参湯の治療効果

新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科（新潟県） 田中 久夫

声帯溝症は声帯に溝状の変化が生じ、発声障害が生じる疾患である。加齢による声帯萎縮の影響も受けるため、高齢者で多く見られる疾患である。治療法は確立されておらず、臨床現場では音声治療や外科的治療が行われているものの、半数近くは治療を受けていない。今回、滋潤作用と清熱作用を併せ持った白虎加人参湯を用いて老人性声帯溝症に対する有用性の検討を行なった。対象は嗄声を主訴とする60歳以上の声帯溝症の患者54例で、白虎加人参湯の錠剤を2週間投与し、希望者には音声治療を併せて実施した。結果として、他覚的には大きな変化はないものの、自覚症状において74.1%と高い改善率が認められた。また、音声治療の併用の有無で分けて検討を行なったところ、両者に大きな差がなかったことから、老人性声帯溝症に対して第一選択薬となり得る可能性が示唆された。

Keywords 白虎加人参湯、老人性声帯溝症、声帯萎縮

はじめに

声帯溝症は声帯の前後方向に溝状の変化が生じることによって起こる声門閉鎖不全をきたす疾患である。高齢者の場合、加齢や会話コミュニケーションの減少などにより声帯萎縮が生じやすく、70歳以上では60%以上の割合で声帯に溝状の変化を認める。症状は嗄声などの発声障害だけでなく、運動能力の低下や嚥下障害を引き起こすことからQOLの低下につながる。しかしながら、現在のところ治療法は確立されておらず、臨床現場では声の衛生や音声訓練といった音声治療や、ヒアルロン酸や自家組織の注入などの外科的な治療がされているものの、特に治療を受けていない患者も半数近くいるといった報告もある¹⁾。また、治療を行ったとしても根本的な治療法ではないものも多く、患者の治療満足度は高くない。

喉に潤いを与えることを期待して、滋潤作用を持ち、口渇にも使用される白虎加人参湯に注目した。今回、60歳以上で声帯筋の萎縮が認められる老人性声帯溝症に対し、白虎加人参湯の錠剤を用いて有用性を検討したので報告する。

対象と方法

2015年8月から10月の間に当院を受診した60歳以上の嗄声（声がかサカサする、音量が減った、声が通らないなど）を主訴とした患者で、声帯筋の萎縮が認められる老人性声帯溝症の患者54例を対象とした。まず患者には、所定の用紙（図1）と電子内視鏡で撮影したビデオで疾患の病状を説明し、加齢現象のため年齢とともに悪化すること、治療は声帯筋の萎縮を治す根本的な治療ではないこと

などを理解してもらう。その後、白虎加人参湯エキス錠（12錠/日、分3）を原則2週間投与し、自覚症状の評価を行なった。なお、希望者には音声治療（「声の衛生」の説明もしくは言語聴覚士による音声訓練）を実施した。

結 果

老人性声帯溝症の患者54例に対して、白虎加人参湯の錠剤を投与したところ自覚症状が悪化した症例はみられず、改善が74.1%、不変が25.9%で認められた（図2）。

また、音声治療の併用の有無で検討を行なったところ音

図1 患者用疾患説明用紙

説明用紙	
病名／	声帯溝症（声帯萎縮）
ある程度の年齢以上の人で、声のかササが起こり、多くは力が入らないとか、カサカサした感じ、といった訴えをされる方が多いようです。これは声帯の筋肉が痩せると起こる症状で、声帯がびったり閉まらなくなり、隙間から声が漏れてしゃがれ声になります。年齢的に、手や足の筋肉が痩せるのと同じ現象が声帯にも起こっていると考えます。声帯に潤いを与えるヒアルロン酸の減少も一因です。治療はボイストレーニング（声帯の筋肉を鍛えるリハビリ）を行うのが通常ですが、潤いを増やす意味で、唾液の分泌を増やす薬や部屋を加湿する方法もあります。また、それぞれで声帯のダメージを与えていると考えられる原因に治療を行う場合もあります。手術的にヒアルロン酸を注入する方法もありますが、3～6ヶ月ごとに注入が必要で、効果も確実ではありませんので、あまりお勧めできません。	
新潟県長岡市川崎町2041番地 新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 医師 田中 久夫	
上記に説明を受けました。	平成 年 月 日
	氏名

声治療を行った群は34例で、そのうち改善は76.5%、不変は23.5%であった。一方、音声治療を行わなかった群は20例で、そのうち改善は70.0%、不変は30.0%であった(図3)。

なお、調査期間中、本剤によると考えられる副作用は認められなかった。

考 察

声帯溝症は声帯の前後方向に溝状の変化が認められ、それによる声門閉鎖不全が生じる疾患である。特に70歳以上の男性に多く、加齢による声帯萎縮を含めると60%以上の割合で声帯に溝状の変化が認められる¹⁾。加齢や炎症によって増悪していることから声の濫用説が考えられているが、30歳未満の若年者にも認められることから先天性の発生説なども示唆されており、今のところ詳しい原因は明らかにはなっていない。症状は嗄声などの発声障害だけでなく、力が入らないことによる運動能力の低下、さらには咳やムセ、誤嚥などの嚥下障害が生じることから、QOLの低下につながる疾患である。現在、確立された治療法はなく、臨床現場では音声治療や外科的な治療が実施されている。音声治療は声の安静や多用・乱用の予防を指導する「声の衛生」と言語聴覚士による音声訓練がある。欧米では音声訓練が第一選択であるが、日本では言語聴覚士や音声治療が一般的ではない。また、治療を行ったとしても溝状変化や萎縮に対して物理的な改善は期待できない。一方、外科的治療は声帯内にヒアルロン酸や自家組織(脂肪、筋膜など)を注入する。ヒアルロン酸などの注入は効果の持続性が問題となり、自家筋膜の移植では、高齢者の場合、老化した細胞の移植となるため、効果が低いなどの問題がある。また、治療を希望しない場合もあり、47%の患者は治療を受けていない¹⁾といった報告があるこ

図2 改善率(n=54)

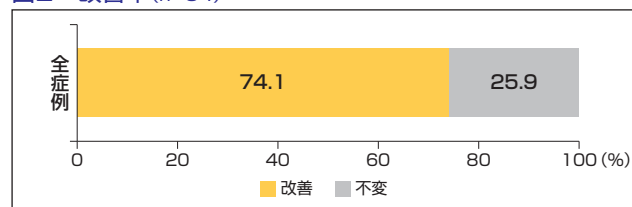
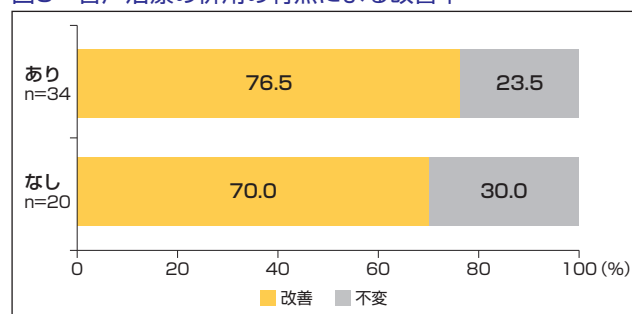


図3 音声治療の併用の有無による改善率



とからも、患者満足度は高くないと考えられる。

声帯溝症の患者は水を飲むと話しやすくなると訴えることが多い。このことから、喉の潤いとクールダウンが一つの治療手段であると考えた。白虎加人参湯は5つの生薬から構成される漢方薬で、石膏・知母による清熱作用、また石膏・人参・知母・粳米・甘草による滋潤作用を併せ持った薬剤である。元々は急性熱性疾患に用いる処方であったが、近年は慢性疾患にも使用され、アトピー性皮膚炎などのほてり²⁾や高齢者の口腔乾燥症状³⁾に対しての有用性も報告されている。また薬理学的にも唾液分泌促進作用^{4, 5)}があり、声帯溝症に対する応用が期待できた。

今回、60歳以上の嗄声を主訴とした老人性声帯溝症に対して白虎加人参湯を投与したところ、他覚所見では大きな変化はないものの、74.1%で自覚症状の改善が認められた。白虎加人参湯の直接的な抗炎症作用だけでなく、喉を潤すことで発声の際の力みが減少し、炎症の悪化を抑える可能性も期待できる。抗炎症作用もしくは滋潤作用のどちらか一方ではなく、両方の作用を併せ持つことが重要であると考えた。今回の検討では2週間という短期投与だったこともあり、他覚的な効果は認められなかったが、今後は他覚所見も含めた長期投与による進行抑制についても検討したい。また、音声治療の併用の有無で分けた検討において両者に大きな差は認められなかったことから、言語聴覚士や音声治療が普及していない日本では白虎加人参湯が第一選択の治療法となり得る可能性が示唆された。今回は検討していないが水を飲むと話しやすくと訴える症例では効果が高い印象があったため、こちらも今後の検討課題としたい。

漢方製剤には顆粒剤、細粒剤、錠剤などがあるが、今回は錠剤を用いて検討を行なった。漢方独特の味や匂いが苦手な場合だけでなく、本疾患のような口腔内の潤い不足により、粉っぽさを嫌う症例に対しても錠剤は服用しやすい剤型といえる。実際のところ、数が多く錠剤を嫌がる患者もいるが、7割くらいは錠剤を選択している印象がある。

以上のことから、白虎加人参湯の錠剤は老人性声帯溝症に対して第一選択の治療法となり得る薬剤であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 角田晃一: 特集・見落としやすい耳鼻咽喉科疾患 VI. 喉頭 3. 声帯溝症, MB ENTONI, 157: 113-118, 2013
- 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: 483-489, 2008
- 3) 海野雅浩 ほか: 高齢者の口腔乾燥症状に対する白虎加人参湯の効果－自覚症状の改善と証との関連性についての解析－. 日東医誌 45: 107-113, 1994
- 4) Sakaguchi M, et al: Effect of Byakko-ka-ninjin-to on salivary secretion and bladder function in rats. J Ethnopharmacol 102: 164-169, 2005
- 5) Yanagi Y, et al: Mechanism of Salivary Secretion Enhancement by Byakkokaninjinto. Biol Pharm Bull 31: 431-435, 2008

【文献レビュー】

ピロカルピン塩酸塩内服に伴う多汗に対する
クラシエ白虎加人參湯エキス細粒の臨床効果

原著論文 池浦一裕 ほか: ピロカルピン塩酸塩内服に伴う多汗に対する漢方薬の臨床効果. 日口内誌 20, 1-7, 2014

慶應義塾大学医学部 歯科・口腔外科学教室(東京都) 池浦 一裕

ピロカルピン塩酸塩は、シェーグレン症候群に伴う口腔乾燥症の治療薬として有効性が確認されているが、多汗や嘔気などの副作用による服薬コンプライアンスの低下がみられることがある。この多汗症状に対し、白虎加人參湯の併用投与による効果を検討したところ、多汗症状の改善が得られる可能性が示された。

Keywords 白虎加人參湯、シェーグレン症候群、ピロカルピン塩酸塩、多汗

緒言

シェーグレン症候群(Sjögren's syndrome、以下SS)に伴う口腔乾燥症の治療薬として、ピロカルピン塩酸塩はその有効性が確認されている。しかし多汗、嘔気、頻尿といった副作用による服薬コンプライアンスの低下が時として問題となる。今回われわれは、SS患者に対してピロカルピン塩酸塩を用いた口腔乾燥症の治療を行い、多汗症状を有する症例に対してクラシエ白虎加人參湯エキス細粒の併用投与による効果を後ろ向きに検討したので報告する。

対象および方法

対象は2011年4月から2013年4月までの期間中に当科を受診し、SSと診断した16症例である(表1)。投与開始前の多汗スコア(表2)は全症例がスコア1で多汗の自覚症状は認めなかった。

ピロカルピン塩酸塩の内服後4週間で判定を行い、多汗症状を認め白虎加人參湯の併用を希望した症例(調査群)、およびピロカルピン塩酸塩単独で投与継続を希望した症例(対照群)において16週間まで内服を継続した(図1)。

結果

ガムテストによる刺激時唾液分泌増加量平均値の経時的な推移を示す(図2)。調査群では投与前と比較して16週経過時において唾液分泌量の増加がみられ、白虎加人參湯併用開始時(4週)と16週経過時点での唾液分泌増加量を比較すると、有意な低下は認めなかった。16週経過時点で調

査群と対照群の唾液分泌量には差を認めなかった。

口腔乾燥感の自覚症状に関するVASスコア平均値の推移を示す(図3)。調査群、対照群ともに投与前と比較して経時的な改善がみられ、投与前(0週)と16週経過時点では、両群ともに有意な改善を認めた。

多汗に関する自覚症状を5段階でスコア化した平均値の推移を示す(図4)。調査群では多汗スコアが最も高かった4週を頂点として、自覚症状スコアの低下を認めた。一方、対照群ではピロカルピン塩酸塩を内服後、持続的な多汗スコアの上昇傾向を認めた。16週経過時点で調査群は対照群と比較してスコアの低下を認めた。

表1 患者背景

	調査群	対照群
平均年齢(歳)	61.6(43~74)	60.7(41~78)
性別(例)	女性(8)	女性(8)
SS病型(例)	1次(6)/2次(2)	1次(6)/2次(2)
ガムテスト値(mL/10min) 平均値±SD	3.92±2.98	4.47±2.14
自覚症状(口腔乾燥感) VASスコア 平均値±SD	65.0±23.2	49.8±29.7
多汗スコア	1	1

表2 多汗スコア

スコア	評価項目	評価基準
1	汗はまったく気にならない	無症状
2	汗は多少気になるが、着替えは必要ではない	軽 症
3	汗が気になるが、着替えは必要ではない	中等症
4	汗が気になり、時々着替える必要がある	重 症
5	汗が我慢できず、常に着替える必要がある	重 症

原発性局所多汗症重症度判定(Hyperhidrosis Disease Severity Scale: HDSS)を改変して多汗スコアを作成した。「着替えの有無」を日常生活における支障の程度と設定し、5段階(スコア1~5)で評価した。

図1 薬剤投与方法および各検査の判定時期

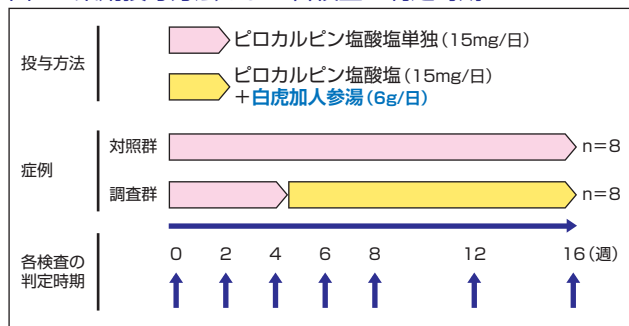
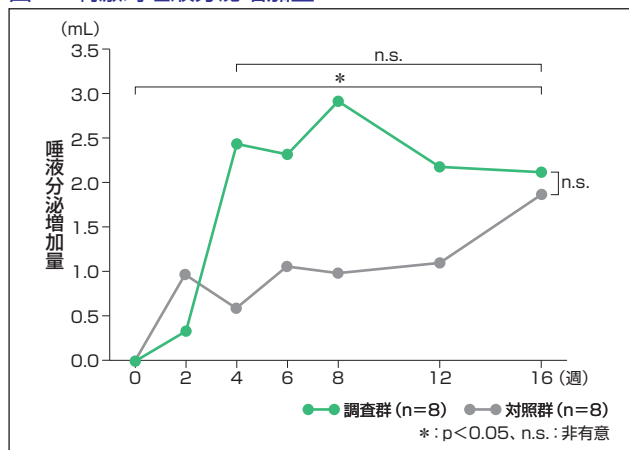


図2 刺激時唾液分泌増加量



副作用

白虎加人参湯の副作用として報告されている、発疹、痒疹、蕁麻疹、肝機能障害、口内不快感、食欲不振、胃部不快感、軟便、下痢などは全症例で認められず、本研究に際して白虎加人参湯併用による、特記すべき副作用の発現は認めなかった。

考察

白虎加人参湯は、口渴に対する歯科保険適応を有している漢方製剤である。5つの生薬(石膏、粳米、知母、甘草、人参)から構成され、口渴とともに大汗やほてりに対する作用も期待できる薬剤であり、今回、通常のピロカルピン塩酸塩の用法・用量を維持しながら、同剤を内服した際に生じる多汗症状の軽減を図る目的で、併用薬剤としての検討を行なった。

唾液分泌増加量では、調査群、対照群ともに内服前と比較して増加傾向を認めており、これまでの報告とほぼ同様の結果であった。投与開始4週から12週までの期間において、調査群と対照群で増加量に差が認められたが、これは対照群中の2例で唾液分泌増加量が低い症例が存在したためと考えられた。また口腔乾燥感のVASスコアでも両群

図3 口腔乾燥感の自覚症状スコア

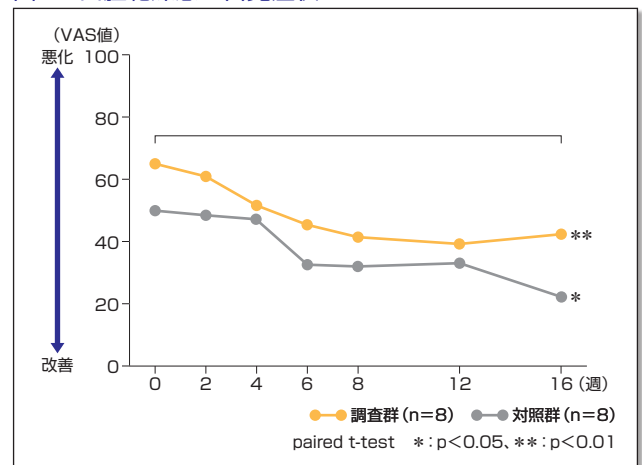
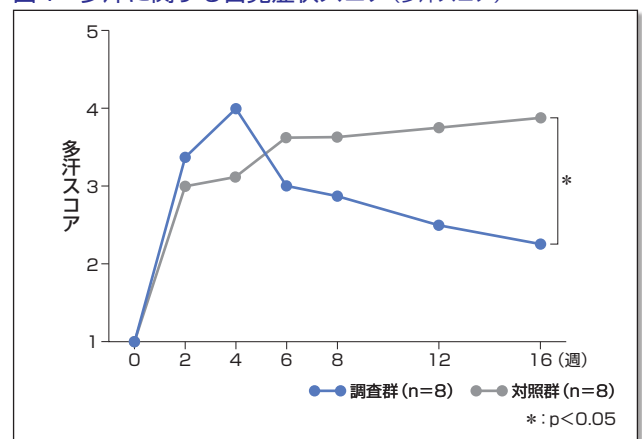


図4 多汗に関する自覚症状スコア(多汗スコア)



ともに有意な改善を認めており、唾液分泌量に対する白虎加人参湯の影響は少ないものと考えられた。一方、多汗スコアでは調査群でスコアの低下が認められ、併用薬剤としての白虎加人参湯の有用性が示唆された。

以上の結果から、ピロカルピン塩酸塩が奏効することにより、東洋医学的にはSSに伴う口腔乾燥に加えて、大汗、ほてりを有する状態となり、それはすなわち白虎加人参湯の効果を期待できる範疇に導かれている可能性が考えられた。

結語

1. ピロカルピン塩酸塩と白虎加人参湯を併用することで、多汗症状の改善が得られる可能性が示された。
2. 白虎加人参湯併用後も唾液分泌量に対する、白虎加人参湯の明らかな影響は認められなかった。
3. 白虎加人参湯併用療法は、ピロカルピン塩酸塩内服に伴う多汗症状に対する、有効な治療法となり得る可能性が考えられた。

[本稿は日本口腔内科学会雑誌に掲載された文献を著作権に配慮し許可を得て掲載したものです。]

当院における 抑肝散加陳皮半夏の使用実態

—痒みの慢性化から生じる「怒り」に着目

たけだ皮膚科スキンケアクリニック（北海道） 武田 修

皮膚疾患の多くは痒みを伴い、痒みはQOLや作業能率などを低下させる。抗ヒスタミン薬が奏効しない場合もあり、特にアトピー性皮膚炎では強い痒みが長期にわたって続くことによりQOLを損ねる要因ともなっている。皮膚疾患の治療では、悪化させる因子を減らすことも重要であり、抑肝散加陳皮半夏には、その代表である「掻破行動」を軽減させる可能性が期待できる。

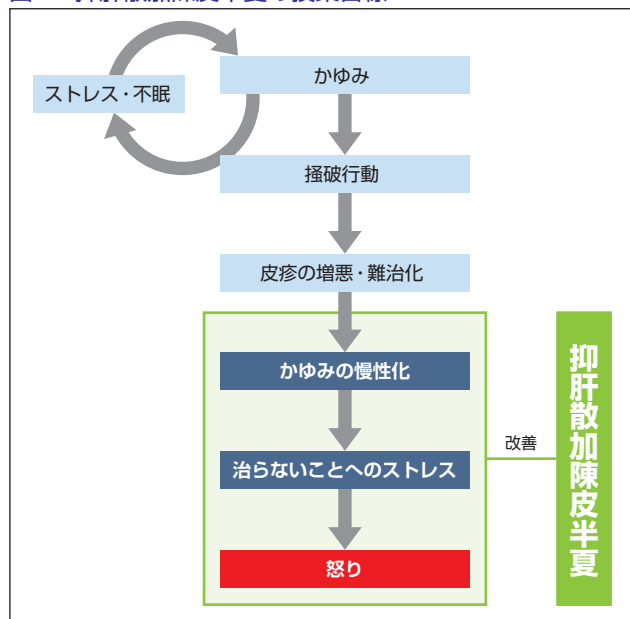
Keywords 痒み、怒り、掻破行動、ストレス、抑肝散加陳皮半夏

はじめに

当院を受診する患者の約8割は他院で治療歴のある難治な患者であり、その多くは「強い痒み」を訴え来院する。治療しているのに「なかなか治らない」という気持ちが「怒り」につながり、初診時に怒っている患者が結構いる。皮膚疾患の多くは痒みを伴う。痒みは睡眠を妨げ、ストレスを引き起こすことから、QOLや日常生活に必要な集中力・判断力・作業能率（パフォーマンス）の低下が報告されている¹⁾。しかし、当院では、痒くて眠れない人に対して、基本的に睡眠薬（眠剤）、向精神薬は使わない。理由は依存性や、眠

剤だけをもらいに来る人が出てくることを懸念するからである。その代用として、漢方薬の抑肝散加陳皮半夏（YKCH）を処方している。YKCHは古来より小児の夜泣きや疳の虫に使われており、現在では認知症患者の攻撃性といったBPSDにも応用されている。不眠にも適応症があることから、慢性の掻痒でイライラしている人や痒くて眠れない人、止痒薬が無効な人に試みる価値があると考えている（図1）。しかし、YKCHだけで治療するわけではなく、あくまでも西洋薬との併用が基本である。これまでの治療薬をガラッと変えるのではなく、抗アレルギー剤を1つ減らして、YKCHに変更するといった方法だが、患者のQOLに対して7割程度で奏効している感触がある。

図1 抑肝散加陳皮半夏の投薬目標



抑肝散加陳皮半夏の使用実態

2014年12月に当院でYKCHを処方した患者84例を対象に、後ろ向き研究を行い、患者背景を検討した。その結果、継続患者35例、休薬しつつ服用している患者27例、脱落6例、除外16例であった（図2）。

患者全体では、平均年齢 29.0 ± 24.7 歳（1～97歳）、男性41例（ 21.3 ± 18.5 歳）、女性43例（ 36.3 ± 27.4 歳）であった。なお、漢方薬が苦手で服薬ができなかった5例は小児4例（3～8歳、男児3例、女児1例）、成人1例（80歳、女性）であった。

継続患者35例（ 32.0 ± 28.0 歳、1～97歳）の患者背景を表に示す。小児（1～15歳）と成人（16歳以上）では性別に有意差が認められた（ 2×2 分割表、 $p < 0.05$ ）。投与量は、

16歳以上は基本的には成人用量を投与し、15歳以下で適宜減量している。投与期間は平均225±148日(9～594日)であり、年齢層による投与期間に差はみられなかった(一元配置分散分析)。皮膚疾患は、全例にアトピー性皮膚炎が認められた。その他の疾患の併発は21例であった。小児の掻破行動に対する効果を検討したところ、著効40%(6例)、改善60%(9例)であった。

考 察

痒みを生じる皮膚疾患にはアトピー性皮膚炎、痒疹、皮膚癢痒症、乾癬などがあり、抗ヒスタミン薬が用いられている。しかしながら、抗ヒスタミン薬が奏効しない患者も少なくない。その多くは強い痒みを訴え、特にアトピー性

図2 対象患者

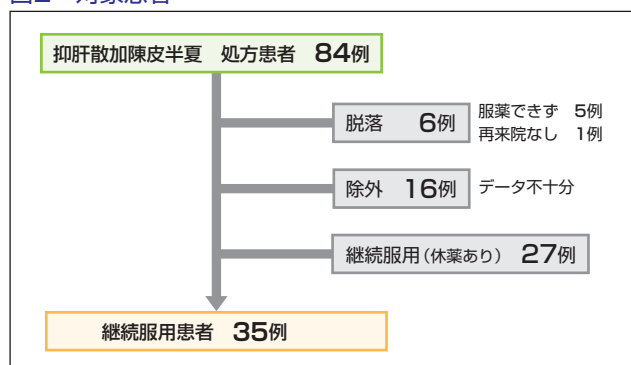


表 患者背景(継続患者)

n=35		15歳以下	16～64歳	65歳以上
例数		15	14	6
年齢(歳)		6.3±3.5	38.5±9.6	81.3±12.4
性別	男性	10	5	0
	女性	5	9	6
投与量(g/日)		3.3±2.0	7.5±0	7.5±0
投与期間(日)		287±149 (25～594)	158±143 (9～412)	223±59 (130～296)
皮膚疾患名(重複あり)	アトピー性皮膚炎	15	14	6
	尋常性乾癬	3	6	3
	手湿疹	1	8	1
	皮膚癢痒症	0	4	3
	尋常性痤瘡	1	3	0
	蕁麻疹	1	1	1
	その他	2	9	2

皮膚炎では痒みは長期にわたって続き、不眠やストレスをも引き起こすため、QOLを損ねる要因となっている^{2, 3)}。中でも小児は親から掻破行動を注意されるとそのことが更にストレスとなり、親に隠れて掻きむしるといった悪循環につながるのである。

今回のYKCHの処方では、小児では男性が多く、成人では女性が多かった。アトピー性皮膚炎の性別有病率は、文部科学省が実施したアンケート調査(小中高生対象)では、男女比は1.04:1とほとんど差はない⁴⁾。成人では東京大学病院が実施した20歳以上を対象にした健康診断調査によると、20歳代で男性5.7%、女性13.1%、30歳代で男性6.9%、女性11.5%、40歳代で男性4.4%、女性4.3%、50・60歳代で男性1.5%、女性4.3%と成人以降では女性の有病率が高くなっている⁵⁾。精神障害を精神面・行動面の障害としてとらえた場合、小児・学童期における発達障害は男児が多く発症するといわれており⁶⁾、イライラや不眠を使用目標にした場合、当院においても小児は男性の方が多い結果となったと考えられる。氏家による児童の発達障害に対するYKCHの検討でも、対象はやはり男児(62例)のほうが女児(34例)より多かった⁷⁾。一方、思春期以降は、特に気分障害・不安障害の領域で女性の罹患率が上昇するといわれている⁶⁾。このようなこともYKCHを処方した年齢層の性差に関係があるのかもしれない。

アトピー性皮膚炎の年代別有病率は、厚生労働科学研究所の全国調査(4ヵ月児～大学生対象)によると、4ヵ月児12.8%、1歳6ヵ月児9.8%、3歳児13.2%、小学1年生11.8%、小学6年生10.6%、大学1年生8.2%と乳幼児に多かった^{5, 8)}。また、前述の東京大学病院での調査では、20歳代で9.8%、30歳代で8.7%、40歳代で4.4%、50・60歳代で2.6%となっていた⁵⁾。乳幼児や小児には使用できる薬剤が限られていることもあり、YKCHを処方する機会が多い。特に受診時に落ち着きがない患児に頻用している。漢方薬には独特な香りや味があり服薬困難な例も散見されるが、当院では乳幼児の約3分の2は服薬できているようである。その際の投与量は、体重10kgあたりYKCH 1gと少なめに設定し、服薬時期についても、副作用はほとんどないので服用できるときで構わないと指導している。薬の量が多いと飲ませるのに時間がかかる上、服薬時期の指示は母親にとってストレスとなり、薬の継続が難し

くなるからである。今回も小児36例中服薬拒否は4例のみであったのはこのような服薬指導も奏効しているのかもしれない。

皮膚疾患をよくする治療は当然だが、悪化させる因子を減らすことも同じくらい重要である。掻きながらステロイド薬を塗布しても症状は改善せず、それどころか副作用だけが起こりうるおそれがある。悪化因子の代表が「掻破行動」であり、YKCHはこの「掻破行動」を軽減させる可能性が期待できる。YKCHは、焦燥感や不眠、怒りっぽい、易興奮などに使われる漢方薬であり⁹⁾、YKCHを服用すると掻きたい衝動がカーッとくるのを抑える印象である。この衝動を抑える作用は止痒薬にはみられない。YKCHは継続服薬により徐々に効果を発現するため、初回は14日程度処方し、服薬が可能であればまずは1ヵ月間服薬を続けるよう説明している。中には効果が実感できないという患者もいるが、そのような場合には服薬を一旦中止するよう指導する。今回も27例が休薬をはさみながら服薬を続けている症例であった。中止により痒みの再燃やイライラや不眠などの精神症状が悪化する場合は、YKCHが有効であったと患者も効果を実感できるので、一度服薬を中止するのも一つの手法だと考えている。

まとめ

強い痒みは就学や就労の妨げとなる。当院を受診する患者の多くは既に他院で何らかの西洋医学的な治療を受けていることが多く、さらなる一手が必要とされる。止痒薬無効例や、痒みによりイライラや不眠のある患者には、精神症状を改善し掻破行動を抑制するYKCHは試す価値があると思われる。

【参考文献】

- 1) 室田浩之 ほか: かゆみを伴う皮膚疾患患者での労働生産性の評価とヒスタミンH1拮抗薬による改善効果の検討. Prog. Med. 29: 1842-1848, 2009
- 2) 江畑俊哉: 痒みによる睡眠障害とその治療. ねむりと医療 3: 23-27, 2010
- 3) 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 (suppl.15): 48-52, 2010
- 4) 内 博史: ここまでわかったアトピー性皮膚炎の疫学. Mebio 32: 38-43, 2015
- 5) 内 博史: アトピー性皮膚炎の疫学. 医学のあゆみ 228: 5-13, 2009
- 6) 加茂登志子: 精神疾患における性差. 診断と治療 98: 1123-1127, 2010
- 7) 氏家 武: 児童精神科疾患に対する抑肝散加陳皮半夏の効果について. phil漢方No.32: 18-19, 2010
- 8) 古江増隆: アトピー性皮膚炎の基礎知識-(1) わが国におけるアトピー性皮膚炎の実態. 薬局 64: 1856-1862, 2013
- 9) 室賀一宏 ほか: 抑肝散加陳皮半夏. phil漢方No.24: 8, 2008

MP療法と人參養榮湯の併用により 病勢がコントロールされ最終的に人參養榮湯の 単独投与によって安定している多発性骨髄腫の2例

関西医科大学 内科学第一講座(大阪府) 野村 昌作

多発性骨髄腫(MM)の症状は様々であるが、特に腰痛症などの骨病変を特徴としている。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾロン(MP)療法が主流であるが、再発をきたす症例も稀ではない。人參養榮湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり、これまでMMに関しての有用性を示した報告はほとんどみられなかったが、最近著者らは人參養榮湯を用いたMMに対する治療戦略を報告している。本稿では、この治療戦略を実施した症例の中で、特に際立った治療効果を示している2症例について解説する。

Keywords 多発性骨髄腫、人參養榮湯、MP療法、免疫療法、副作用

はじめに

多発性骨髄腫(MM)は、形質細胞が腫瘍化した難治性の造血器腫瘍である¹⁾。MMの症状は様々であり、貧血や腎障害、あるいは腰痛症などの骨病変を特徴としている。MMは高齢者で発症しやすく、高齢化が進むわが国においては、今後ますます患者の増加が予想されている。血液検査では、M蛋白の出現を伴う血清総蛋白(TP)の増加やLDHの上昇、BUN・クレアチニン(CRE)の上昇やカルシウム高値等の異常が認められることが多い。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾロン(MP)療法が主流であるが、早期に治療を行っても再発をきたす症例が多いという問題点を抱えている²⁾。近年、サリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブなどの新たな治療法が開発され、治療成績の向上がみられつつある^{3, 4)}。しかし、抗がん剤治療に伴う副作用の発現や治療抵抗性の症例は相変わらず多数認められており、総合的な新規治療戦略が必要と考えられている。

人參養榮湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり⁵⁾、病後の体力低下、全身倦怠感、食欲不振、手足の冷え、貧血、さらに免疫誘導、炎症予防等に有用である⁶⁻⁷⁾。これまでMMに関しての有用性を示した報告はほとんどみられなかったが、最近著者らは人參養榮湯を用いたMMに対する治療戦略を報告している^{8, 9)}。本稿では、この治療戦略を実施した症例の中で、特に際立った治療効果を示している2症例について紹介したい。

症例 1

【患者】 79歳、男性

【主訴】 腰痛

【既往歴】 48歳時に高血圧症

【家族歴】 特記すべきことはない

【現病歴】 20xx年3月、腰痛を主訴として近医を受診。胸腹部レントゲン検査では目立った異常は認められなかったが、血液検査にて総蛋白の高値がみられ、精査目的にて当院血液腫瘍内科紹介となった。

【当科初診時現症】 身長162cm、体重55.3kg、血圧145/78mmHg、脈拍78/分・整、体温36.5℃。表在リンパ節は触知せず、心雑音・肺野ラ音も聴取されなかった。

【初診時検査所見】 白血球数は $3,600/\mu\text{L}$ であり、分類には異常を認めなかった。赤血球数は $262 \times 10^4/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン(Hb) 8.7g/dLと貧血が認められたが、血小板数は $23.9 \times 10^4/\mu\text{L}$ と正常であった。生化学検査では、BUN 24mg/dL、CRE 1.04mg/dL、eGFR 53と軽度の腎機能の異常が認められた。LDHと肝機能は正常であったが、TPは9.6g/dLと上昇し、免疫グロブリンでは、IgG 4,866mg/dLと著明高値であった。骨髓検査では異型形質細胞の増加が認められ、最終的にIgG型骨髄腫と診断された。

【治療経過(図1：次頁参照)】 診断後ただちにMP療法と人參養榮湯の併用療法を開始した。MP療法は、1回/月のペースで合計10回実施し、人參養榮湯は、2回/日の経口投与を毎日実施した。治療開始後、IgGの有意な低下とHbの改善が経時的に認められた。併用療法は10ヵ月間実

施した後にMP療法を中止し、その後は人参養栄湯の単独投与のみを継続した。腰痛は、併用療法開始後劇的に改善し、4ヵ月後の時点でほぼ消失した。現在、初診から1年半経過しているが、IgG、Hb、腎機能ともに正常であり、また自覚症状も全く認めない状態で外来にて経過観察中である。

症例 2

【患者】 60歳、女性

【主訴】 全身倦怠感

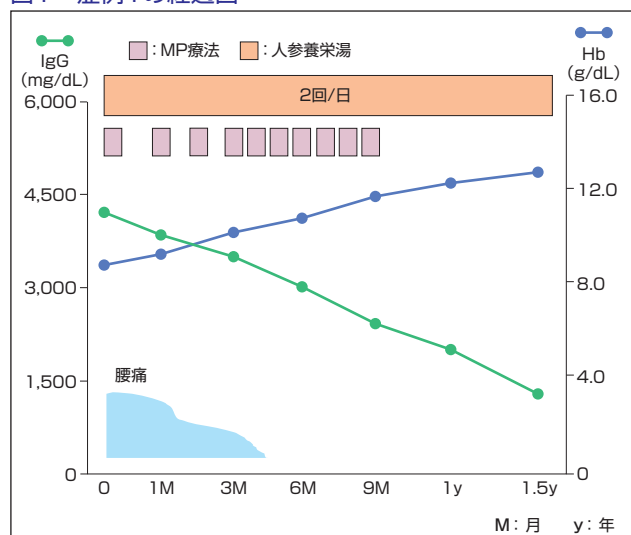
【既往歴および家族歴】 特記すべきことはない

【現病歴】 20xx年1月、全身倦怠感を主訴として近医を受診。血液検査にて総蛋白の高値がみられ、精査目的にて当院血液腫瘍内科紹介となった。

【当科初診時現症】 身長153cm、体重58.2kg、血圧140/84mmHg、脈拍78/分・整、体温36.2℃。表在リンパ節は触知せず、心雑音・肺野ラ音も聴取されなかった。

【初診時検査所見】 白血球数は4,800/ μ Lであり、分類には異常を認めなかった。赤血球数は360 $\times 10^4$ / μ L、Hb 10.7g/dLと軽度の貧血が認められたが、血小板数は14.4 $\times 10^4$ / μ Lと正常であった。生化学検査では、腎機能と肝機能は正常であったが、TPは9.2g/dLと上昇し、免疫グロブリンでは、IgM 4,049mg/dLと著明高値であった。また、可溶性インターロイキン(IL)-2レセプター(sIL-2R)が、1,483U/mLと高値を示していた。骨髓検査では異型形質細胞の増加が認められ、最終的にIgM型骨髓腫と診断された。

図1 症例1の経過図

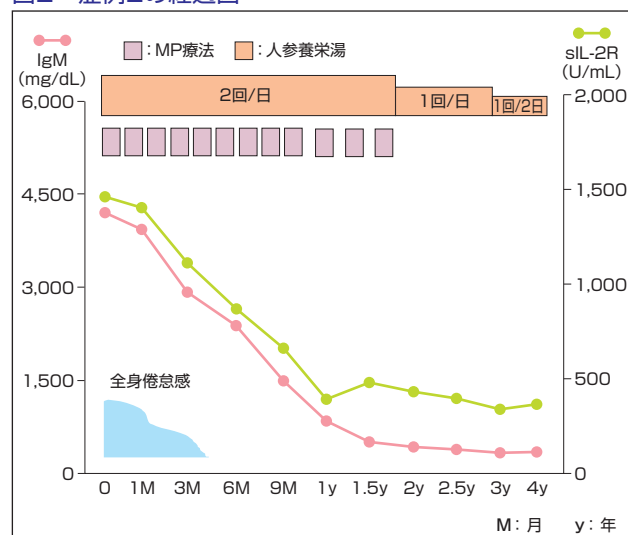


【治療経過(図2)】 確定診断後、MP療法と人参養栄湯の併用療法を開始した。MP療法は、1回/月のペースで合計12回実施し、人参養栄湯は、2回/日の経口投与を毎日実施した。治療開始後、IgMとsIL-2Rの有意な低下が経時的に認められた。併用療法は18ヵ月間実施した後にMP療法を中止し、その後は人参養栄湯の単独投与のみを継続した。全身倦怠感は、併用療法開始後早期から改善が認められ、3ヵ月後の時点でほぼ消失した。人参養栄湯は、18ヵ月目より減量し、最終的には1回/2日の投与を継続している。現在、初診から4年経過しているが、IgM、sIL-2Rともに正常であり、また自覚症状も全く認めない状態で外来にて経過観察中である。

考察

MP療法は、MMの患者に対して従来からよく用いられている標準的な治療法である¹⁰⁾。MP療法は外来でも容易に実施でき、ある程度の治療効果も期待できる。一方、近年開発された新規MM治療薬であるレナリドマイドやボルテゾミブは、従来のMP療法を大きく上回る治療効果を示している^{3, 4)}。また、一部の症例では造血幹細胞移植も実施されており、MM全体の治療成績は大きく改善されつつある¹¹⁾。しかしながら、移植や新規MM治療薬は、副作用や適応年齢の問題で実施できない症例もあり、そのようなケースにはMP療法が重要な選択肢となる。最近、われわれが報告したMPと人参養栄湯の併用療法は、異常免疫グロブリンや腰痛等の自覚症状に関して、MP単独療法に比

図2 症例2の経過図



較して顕著な改善傾向を示した^{8, 9)}。今回提示した2症例は、それらの中でも特に際立った治療効果を示している。

症例1はIgG型のMMであり、貧血の合併が著明であったが、併用療法開始後いずれも顕著に改善を示している。一方、症例2はIgM型のMMであり、sIL-2Rの上昇を認めていたが、この症例も併用療法開始後に、異常IgMとsIL-2Rの上昇が顕著に改善された。これら血液データの改善に加えて、2例ともに治療前に認められていた自覚症状(症例1は腰痛・症例2は全身倦怠感)が、治療後早期に著明な改善を呈したことも、併用療法の効果として特筆すべき点である。近年のMM治療法は、抗がん剤のみの使用ではなく、サリドマイドやレナリドマイドのような免疫系の調節薬が治療効果を示しているという特徴が見受けられる⁴⁾。人參養榮湯は、ナチュラル・キラー(NK)活性を上昇させることが報告されており¹²⁾、MM治療におけるNK細胞の有効性を考慮すると¹³⁾、今回の2症例の治療効果の少なくともメカニズムの一つとしてNK細胞の関与が想定されうる。また従来MP療法は、早期に行っても再発をきたす症例が多いという問題点を抱えていたが²⁾、今回の2症例はいずれも再発の兆しは認められていない。特に、症例2はMP療法中止後2年以上経過良好を維持しており、MP療法中止後も人參養榮湯の投与を続行したことが、MMの再発を抑えている可能性がある。この点も、本併用療法の利点のひとつと考えられ、今後さらなる検証を加えたいと考えている。

【参考文献】

- 1) BGM Durie et al: Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3 β , TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease in myeloma. *Leukemia* 23: 1913-1919, 2009
- 2) Palumbo A et al: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364: 1046-1060, 2011
- 3) San Miguel JF et al: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906-917, 2008
- 4) Fayers PM et al: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118: 1239-1247, 2011
- 5) Yonekura K et al: Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 14: 165-190, 1992
- 6) Harada N et al: Influence of traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to) on the production of interleukin 6 from peripheral blood mononuclear cells and bone marrow adherent cells. *Int J Immunotherapy* 8: 141-145, 1992
- 7) Miura S et al: Protective effect of ren-shen-yang-rong-tang (ninin-yoei-to) in mice with drug-induced leukopenia against *pseudomonas aeruginosa* infection. *Int J Immunotherapy* 14: 1249-1257, 1992
- 8) Nomura S et al: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. *Curr Trends Immunol* 15: 19-27, 2014
- 9) 野村昌作: 多発性骨髄腫に対する人參養榮湯の免疫治療学的効果 *phil 漢方* 53: 9-11, 2015
- 10) Alexanian R et al: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208: 1680-1685, 1969
- 11) Martinez-Lopez J et al: Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 118: 529-534, 2011
- 12) Kamei T et al: Response of healthy individuals to ninjin-yoei-to extract-enhancement of natural killer cell activity. *Am J Chin Med* 26: 91-95, 1998
- 13) Shi J et al: Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 143: 641-653, 2008

アルツハイマー病における 人參養榮湯の臨床効果と作用機序

くどうちあき脳神経外科クリニック（東京都） 工藤 千秋

原著論文 Kudoh C, et al. Effect of ninjin'yoeito, a Kampo medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 2015. [doi: 10.1111/psyg.12125]

総説 工藤千秋 ほか: アルツハイマー病における漢方薬 人參養榮湯の作用機序. 新薬と臨牀 **64**: 1072-1083, 2015

筆者は長年、人參養榮湯のアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease; AD) に対する効果について研究してきた。これまでいくつかの研究報告を行ってはいるもののいずれも専門誌であり、専門外の医師にとっては手に取りがたいものだったかもしれない。そこで、今回、精神科や老年科の医師、または基礎研究者以外の方にも広く知っていただくため、新たにわれわれの取り組みと考えを書き下ろすこととした。なお本稿の詳細は原著論文および関連総説をご参照いただきたい。

● はじめに

ADの発症機序としては「可溶性Aβオリゴマー仮説」が知られているが、可溶性Aβオリゴマーの産生と凝集塊の形成には、ミエリン塩基性タンパク (Myelin Basic Protein: MBP) が中心的な役割を担っている。本稿では、ミエリン修復を行い認知機能維持に働く可能性のある薬剤として漢方薬の人參養榮湯を中心に解説する。

人參養榮湯の臨床研究

● 方法

軽度～中等度のprobable ADと診断されたもののうち、8ヵ月以上ドネペジル塩酸塩 (以下、ドネペジル) 単独の治療により効果不十分で、試験開始時のMini-Mental State Examination (MMSE) が15～23点の軽症から中等症のAD患者23例 (表) を対象とし、プロスペクティブオープンラベル非ランダム化比較試験を行った。ただし、人參養榮湯以外の漢方薬、ドネペジル以外のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、メマンチンによる治療を行っている患者および脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など別のタイプの認知症の患者などは対象から除外した。

性別、年齢、試験開始時までのドネペジルの投与期間について、両群で有意な差はなかった。さらにMMSE、

Alzheimer's Disease Assessment Scale for Japanese-cognitive subscale (ADAS-J cog.)、Neuropsychiatric Inventory (NPI) 総スコアについても両群で有意な差はなかった。

人參養榮湯併用群12例はドネペジル5mg/日およびクラシエ人參養榮湯7.5g/日を、ドネペジル単独群11例はドネペジル5mg/日を、24ヵ月間服用した。副作用やコンプライアンス不良、入院やその他の身体症状で試験を中止した症例はなかった。

表 患者背景

	人參養榮湯併用群	ドネペジル単独群 (コントロール群)
性別(男性/女性)	4例/8例	4例/7例
年齢(歳)	74.5±5.4	74.9±3.6
前治療期間(月)	13.3±3.1	12.8±3.2
MMSE(点)	20.5±1.9	20.3±2.5
ADAS-J cog.(点)	36.1±4.5	35.6±4.3
Total NPI score(点)	33.6±4.7	33.9±4.7

(Mean±SD)

● 結果

認知機能は、MMSEやADAS-J cog.のスコアについてドネペジル単独群では有意な変化はなかった (フリードマン検定)。

ADAS-J cog.スコアは、ドネペジル単独群に比べ、人參養榮湯併用群の12、18、24ヵ月の時点で、有意に低値であった。MMSEスコアは両群ともに有意な変化は認められなかった (図1)。

BPSDについて、人參養榮湯併用群のNPI抑うつスコアは、ドネペジル単独群と比べ、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月の時点で有意な改善がみられた (図2)。

本試験により、軽度抑うつのあるAD患者に対し、ドネペジル単独と比較して、人參養榮湯とドネペジルの併用はより良い治療法である可能性が示唆された。

図1 各スコアの変化量の推移①

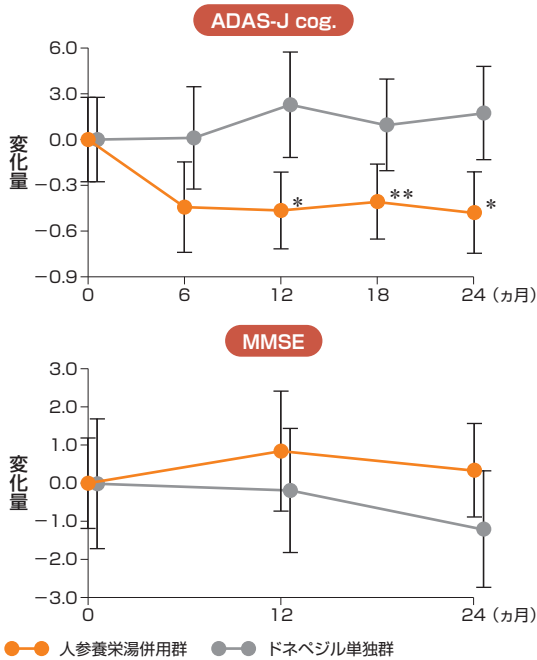
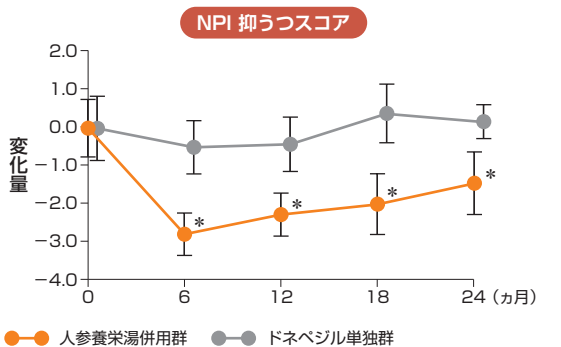


図2 各スコア変化量の推移②



人参養栄湯の作用機序

人参養栄湯が認知機能維持または改善に働いた作用メカニズムのひとつとして、変性したミエリン鞘の回復が考えられる。阿相らは高齢マウスや脱髄モデルマウスを用いた研究で、人参養栄湯や陳皮(特にフラボノイドであるヘスペリジンやナリルチン)がミエリン鞘の再形成を促すことを報告している(図3)。

紙面の都合で詳細は割愛するが、ADにおいては、ミエリン鞘の変性や減少の結果、認知症の原因となる軸索の機能障害が生じていると考え、われわれはこれを「ミエリン仮説」と呼んでいる。ミエリン鞘の主要構成タンパク質であるMBPの消失はミエリン変性に、MBPの再発現はミエリン変性の阻止に関連深いことも示されている²⁾。

人参養栄湯の脱髄を回復させる作用機序としては、構成

図3 老化による脱ミエリンに対する陳皮の作用¹⁾

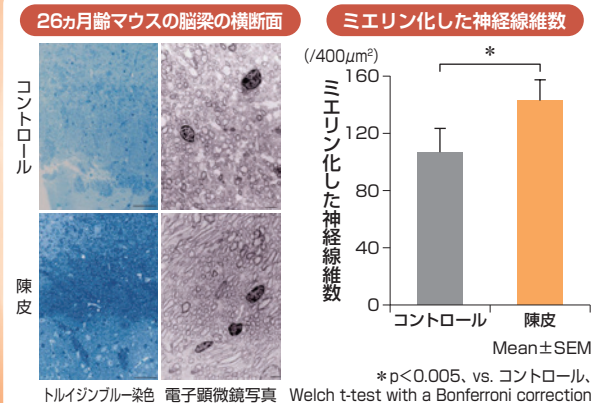
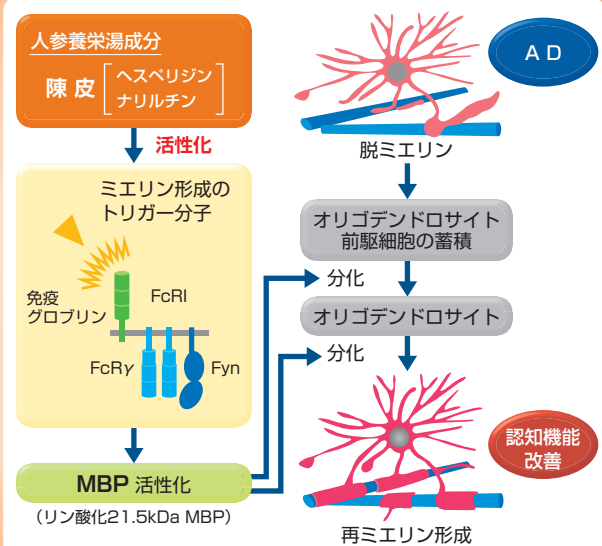


図4 ADに対する人参養栄湯の推定作用メカニズム



生薬である陳皮のヘスペリジンやナリルチンが、ミエリンの主要なタンパク質であるMBPとミエリン形成の分子機構のトリガー分子であるFcRγ/Fynを活性化させることで、リン酸化されたMBPの発現レベルを上昇させ、オリゴデンドロサイト前駆細胞を、ミエリン形成可能なオリゴデンドロサイトへと分化させると考えている(図4)。

今回の検討で人参養栄湯による認知機能や抑うつの改善効果が認められたが、認知機能改善には陳皮あるいはその主成分であるヘスペリジンやナリルチンといった成分によるミエリンの再生が関与していると考えている。

変性したミエリンを回復させ、認知機能維持に働く可能性のある人参養栄湯は、ADの長期治療への有用性が期待できる漢方薬である。

【参考文献】

- 1) Sato N, et al.: Administration of Chinpi, a component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, reverses age-Induced demyelination, Evid Based Complement Alternative Med. 2011. [doi: 10.1093/ecam/nea001]
- 2) Seiwa C, et al.: Restoration of FcRγ/Fyn signaling repairs central nervous system demyelination, J Neurosci Res 85: 954-966, 2007

はじめに

食欲不振、痩せを主徴とする悪液質病態は、癌や慢性肺疾患、心不全、炎症性腸疾患など多くの基礎疾患に合併し、肥満・メタボリックシンドロームという過栄養の対極に位置する病態である(図1)¹⁾。食べ過ぎるのも、食べられないのとともに異常であり、両者を併せ、社会に対する二重負荷(double burden)として知られるに至った。

日本は世界に先駆けた超高齢社会に到達し、疾患構造そのものが大きく変貌しつつある。悪液質の特色は、食欲不振、体脂肪量減少とともに、骨格筋萎縮(サルコペニア Sarcopenia: 図2)を生ずることであるが、60歳あたりから急速に筋肉量の減少と相対的な体脂肪量増加を生じやすい。社会の高齢化は、体脂肪の増加病態(肥満)と骨格筋の減少病態(悪液質)を表裏一体の関係にした(サルコペニア肥満)とすることができる。

健康長寿をもたらす取り組みは、国や地域社会を挙げて行われているが、その中で注目されている病態はフレイル(Frailty)である^{2, 3)}。予防医学としての概念であり、漢方

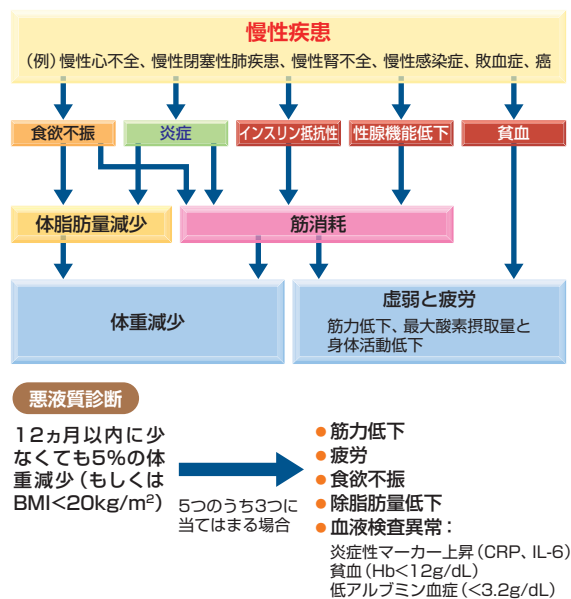
で言う未病病態である。わが国において、平均寿命と健康寿命の差は男性で9年、女性で13年と言われ、フレイルを予防、加療することによる健康寿命の延長が、愁眉の課題となっている。

フレイルの診断

フレイルとは、正常高齢者と要介護高齢者の間に位置する病態と捉えることが可能である。フレイルに関しては、今後診断基準が確立されてゆくことと思われるが、国際悪液質学会では次のように定義している(図3A)²⁾。疲労、体重減少(半年で5%)、疾患の集簇(5つ以上)および運動能力の低下(レジスタンス運動および有酸素運動)の5項目である。このうち、3つ以上を満たすものをフレイル、1~2項目のみの場合はプレフレイルと診断する。また、体重減少、疲労感、活動度の低下、身体機能の減弱(歩行速度の低下)、筋力の低下(握力の低下)のうち、3項目を満たすものをフレイルと診断する基準も報告されている(図3B)³⁾。

フレイルは栄養障害および過多の両者に認められ、フレイルカスケードもしくはサイクルとして知られる病態へ進展し、心身の障害をきたす要介護状態となる(図4)³⁾。サルコペニアを背景とした活動量の減少は転倒・骨折を招

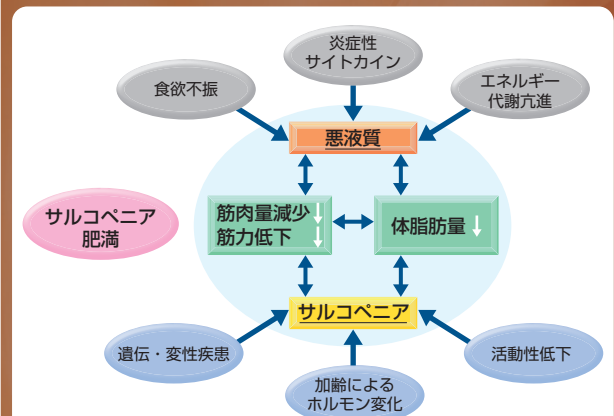
図1 悪液質(カヘキシア)の診断基準



悪液質の診断基準においては、骨格筋の萎縮(サルコペニア)を重視する。癌性悪液質では、6ヵ月以内の体重減少を目途とする。

文献1より引用(一部改変)

図2 骨格筋萎縮(サルコペニア)と悪液質(カヘキシア)



加齢に伴うホルモン変化は、GH-IGF-1系やテストステロンの低下であり、悪液質ではサイトカインの関与がより明らかとなる。サルコペニア肥満とは、体脂肪量は増加しているが骨格筋量が減少している病態である。

文献5より引用(一部改変)

来し、社会的孤独は抑うつ、認知機能の低下を来し、健康寿命を短縮する。サルコペニア、悪液質、フレイルは一部重なり合う病態であるが、疾患としては悪液質の診断・治療が重要であり、サルコペニアはその前駆病態として位置づけられる。フレイルは運動機能に重きを置きつつも、多彩な病態を含むシンドローム的要素が強い。この点、死の四重奏などとして議論されてきたメタボリックシンドロームに類似し、予防医療の双璧と言うこともできよう。

フレイルの予防と治療

フレイルは心身の脆弱性を特徴とするところから、個々の患者の痩せ・身体機能障害を心身両面から検討し、包括的な医療を行うことになる。癌などの緩和医療においては、医師・看護師・栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカー・臨床心理士などからなるチーム医療が盛んである⁴⁾。フレイルにおいては、地域自治体、介護施設など、より広範な連携を進めてゆく必要がある。患者や家族と十分なコミュ

ニケーションをとりながら、全人的かつ包括的診療を行うが、限られた医療資源をいかに有効に活用するか、それぞれの地域の実情に応じた取り組みが必要である。

食事や運動療法、生活習慣の是正が極めて重要であるのは、メタボリックシンドロームと同様である。体重減少が進む時期には、少量でエネルギー価の高い食事を中心にする必要がある。腎機能障害は別として、高タンパク食の摂取を勧める報告も多い。多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)は、魚油に多く含まれるが、炎症や骨格筋の分解抑制をもたらす。必須アミノ酸や分岐鎖アミノ酸(BCAA)も、筋組織の保持や筋力増加に効果があることが知られている⁴⁾。運動療法においては、著者らは転倒防止のための「脊椎ストレッチウオーキング」を行ってきた(図5)。ゴムバンドや運動器具を用いたレジスタンストレーニングの有用性を示唆する報告も増えてきた。戸外での運動は日光浴も兼ね、骨の健康(bone health)という点でも重要である。集団での運動は、孤立を防ぎ、抑うつや認知機能障害の防止に効果的である。

抑うつ・不安などの陰性情動は、ストレスに対する代表的な心理的反応であるが、サルコペニアを悪化させる要因として重視される必要がある。うつ病の診断は、抑うつ気分と興味・喜びの消失を中心に、食欲・体重の減少(増加)、不眠(睡眠過多)、焦燥・制止、易疲労感・気力減退、無価値観・罪責感、集中力減退・決断困難、自殺念慮などにより診断される(アメリカ精神医学会DSM-5)。いわゆる軽症うつ病や適応障害など、抑うつがベースにある疾患は多い。フレイルにおいても、疲労や身体能力の低下に加え、不安・抑うつが病態の背景をなすことが多く、認知機能障害はその終末像とも考えられる(図4)。

サルコペニア病態の解明が進むにつれ(図6：次頁参照)、新たな治療薬が見出されている⁵⁾。グレリンアナログ、選択的アンドロゲン受容体調節物質(SARM)、ミオスタチン抗体などはその例であり、臨床試験が進行中であ

図3 フレイルの診断基準

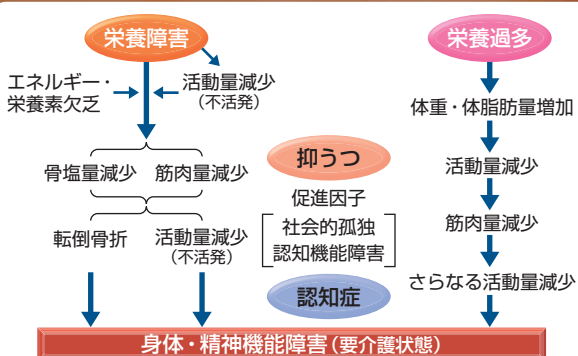
A 簡易FRAILスケール	
疲労	疲れやすいですか？
レジスタンス運動	階段を一気に登ることができますか？
有酸素運動	1ブロック休まずに歩けますか？
疾患の集簇	持病が5つ以上ありますか？
体重減少	過去半年で5%以上の体重減少がありましたか？

- B
- 1 体重減少
 - 2 疲労感
 - 3 活動度の低下
 - 4 身体機能の減弱(歩行速度の低下)
 - 5 筋力の低下(握力の低下)

(A) 国際悪液質学会；(B) Friedら(J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-156)。いずれの診断基準も、5項目中3項目以上該当すればフレイルと定義している。

文献2、3より引用

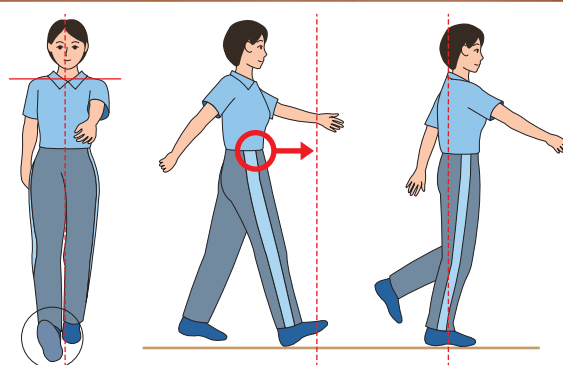
図4 フレイルカスケード



栄養過多・過少ともにフレイルの誘発因子となる。身体機能の低下のみならず、抑うつ等の心身の脆弱性が存在することに注意が必要である。

文献4より引用(一部改変)

図5 脊椎ストレッチウオーキング



踵から着地し、つま先をキックするように歩く。お臍を突き出し、両肩を平行にバランスよく歩く。

る。フレイルの重症例には、悪液質と同じく、体重減少やサルコペニアに対する薬物療法も行われてゆくものと思われる。

フレイルと人参養栄湯

近年、漢方の再評価がなされ、漢方研究の進歩とともにエビデンスに基づく漢方処方も模索されている⁶⁾。これは、西洋医学の進歩にもかかわらず、その手の届きにくい疾患や領域があるからである。癌の緩和医療のように、漢方薬を応用することにより、抗癌剤の副作用を軽減し患者のQOLを高め、寿命の延長すら期待しうるほどの効果が

得られるケースも認められている。フレイルは補剤の良い適応であり、多成分系を特徴とする漢方は、多臓器・システム異常を示すフレイルの治療に威力を発揮するものと期待される。

人参養栄湯は代表的な補剤であり、癌の緩和医療においては、全身状態の改善、抗癌剤や放射線治療の副作用防止(造血障害など)、疲労の改善目的などに用いられてきた⁷⁾。補剤の中でも、最も重度な全身状態低下例に用いられてきたと言える。人参養栄湯の臨床効果に関しては、癌以外にも高齢者や術後の全身状態改善、肝硬変のタンパク合成や糖尿病合併症の改善など多くの臨床報告がなされ、また在宅医療への応用などフレイル病態への有用性を示唆する報告も多い⁸⁾。

人参養栄湯は芍薬、当帰、陳皮、黄耆、桂皮、人参、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成される。本薬の主成分には、甘草由来のグリチルリチン酸、芍薬由来のペオニフロリン、陳皮由来のヘスベリジンなどが含まれている(図7)。グリチルリチン酸の持つ抗炎症作用は、慢性肝疾患の治療などに、古くから臨床応用が進められてきた。ペオニフロリンは細胞内のCaイオン上昇を制御し、筋肉痛を軽減させる効果が知られている。またヘスベリジンなど陳皮の成分は、ストレス応答機構としてのセロトニン(5-HT)-コルチコトロピン放出因子(CRF)系の活性化を抑え、胃から放出されるグレリンシグナルを回復させることにより、食欲不振、サルコペニアや炎症を改善させることが報告されている⁶⁾。サルコペニアの改善効果は、成長ホルモン(GH)-インスリン様成長因子(IGF-1)系の活性化による。人参由来のサポニン類にも、情動行動の改善、神経細胞保護作用や血液循環改善、動脈硬化予防、骨量改善作用が報告されている⁹⁻¹¹⁾。また

図6 骨格筋の正負の調節因子

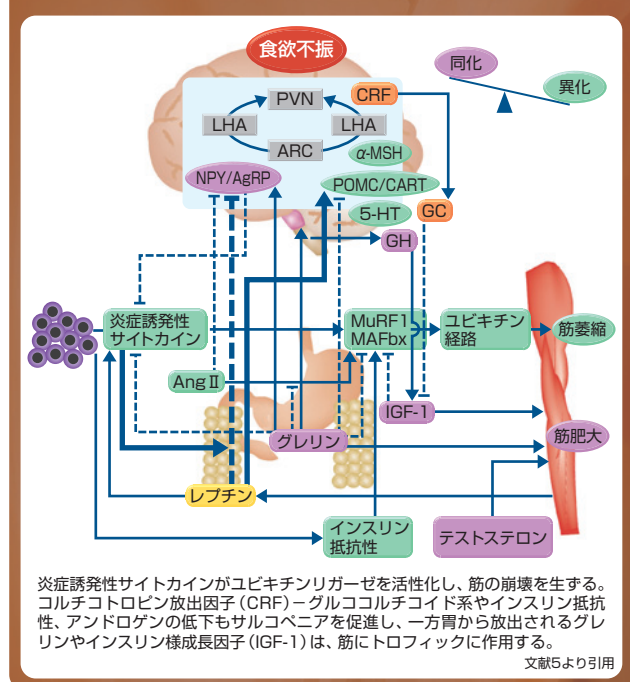
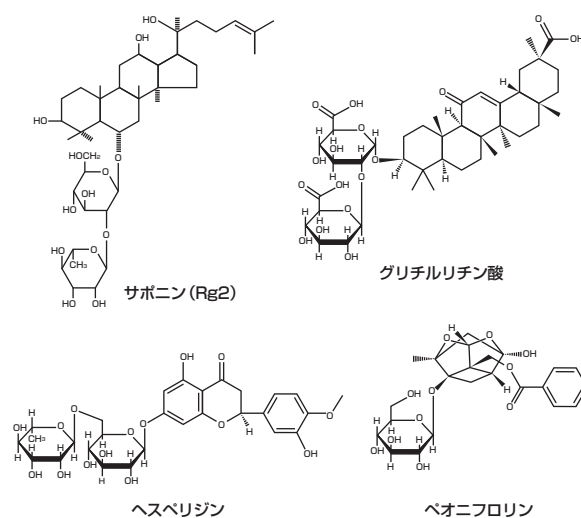


図7 人参養栄湯の構成生薬と主要成分の化学構造



血管性認知症やアミロイド β 投与モデルにおいて、その学習記憶障害を改善させることも知られている¹²⁾。このような有効成分により¹³⁾、フレイルに特徴的な身体機能や免疫・情動・認知など心身の脆弱性を、総合的に改善させるものと考えられる。

また有効成分は不明なものの、人参の投与により老化促進マウス(SAM-P/8)の老化(微候)速度の減弱が認められている¹⁴⁾。カロリー制限が健康長寿に資することはよく知られているが、動物では血液交叉灌流法により、若返りが生ずることも判明している(図8)¹⁵⁾。そのメカニズムやマーカーの解析は、アンチエイジング研究の最もホットな領域の一つであり、柑橘類に存在するケルセチンなどもその候補物質の一つと目されている。人参など生薬の中にも、そのような有効成分があるに違いない。

おわりに

フレイルに対するアプローチはまだ始まったばかりであり、有用な動物モデルもこれから打ち立ててゆく必要がある。それまでは、種々の解析手段をもとに、フレイルの各要素を総合して評価してゆくことになろう(図9)¹⁶⁾。フレイルの研究はまた、アンチエイジングに応用されてゆくことになろう。

漢方薬の作用機構の解明は、ようやくその端緒についたばかりである。この現状を打破し、十分なエビデンスを確立し、多くの難治疾患に応用してゆく必要がある。人参養榮湯は、最強の補剤と位置付けられている。現代の最先端の手法を駆使しながら解析を深め、その有効成分の同定と強化を行い健康長寿に資することは、超高齢化社会を迎えた時代の要請でもあろう。

図8 血液交叉灌流法を用いたアンチエイジング研究

並体結合(パラバイオーシス)

2匹の動物が血液を共有する血液交叉灌流法による実験が最初に行われたのは1860年代である。

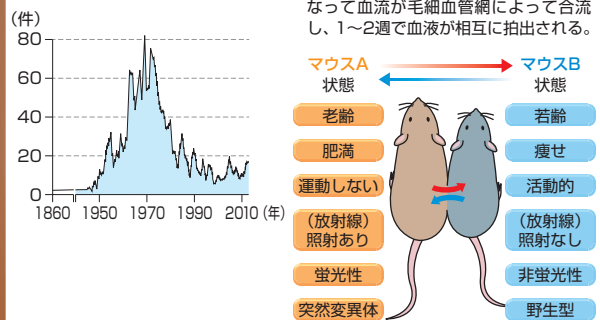
特性の異なる動物をクロスすることにより、ホルモンやタンパク、細胞など、血液由来因子がどのような影響を及ぼすかを研究することが可能である。肥満マウスと正常マウスを用いた研究から、満腹因子の存在が明らかになったのはその一例である。近年、老齡マウスと若齡マウスの血液を交叉することにより、若返りが生ずることが明らかになった。

血液交叉灌流実験に関する報告

並体結合は1960~70年代に広く応用されてきた。

簡単な手技

麻酔後、皮膚の薄層を剥離し、剥離面にそって露出面をステープルまたは縫合糸によって縫合する。創傷治癒にともなって血流が毛細血管網によって合流し、1~2週で血液が相互に拍出される。



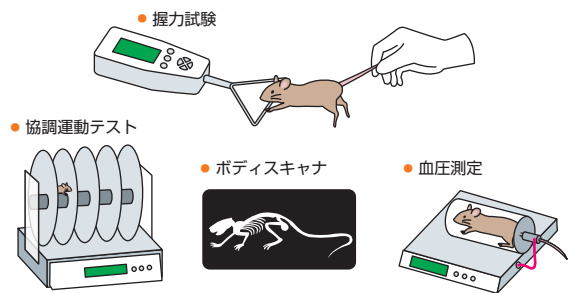
文献15より引用(一部改変)

図9 フレイルに対する動物モデル

ミッシングリンク

加齢に伴う人間の身体機能変化について、動物モデルを用いた研究が進められている。

フレイルに関しては握力・身体機能と組成、血圧・心機能、エネルギー代謝、認知機能など行動学的解析を駆使し、総合的に評価を行う。



文献16より引用

【参考文献】

- 1) Evans WJ, et al.: Cachexia: a new definition, Clin Nutr, 27: 793-799, 2008
- 2) Morley JE, et al.: From sarcopenia to frailty: a road less traveled, J Cachexia Sarcopenia Muscle, 5: 5-8, 2014
- 3) 葛谷雅文: フレイルティ: オーバービューと栄養との関連, 日本老年医学雑誌, 51: 120-122, 2014
- 4) Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management, CA Cancer J Clin, 52: 72-91, 2002
- 5) Amitani M, et al.: Control of food intake and muscle wasting in cachexia, Int J Biochem Cell Biol, 45: 2179-2185, 2013
- 6) Suzuki H, et al.: Cachexia and herbal medicine: perspective, Curr Pharm Des, 18: 4865-4888, 2012
- 7) Sattler M, et al.: c-Met and hepatocyte growth factor: Potential as novel targets in cancer therapy, Curr Oncol Rep, 9: 102-108, 2007
- 8) 秋葉哲生 ほか: 高齢者医療における漢方の役割と意義, Geriatr Med, 53: 85-89, 2015
- 9) Himi T, et al.: Effect of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures, Chem Pharm Bull, 37: 481-484, 1989
- 10) Huang Q, et al.: Ginsenoside-Rb2 displays anti-osteoporosis effects through reducing oxidative damage and bone-resorbing cytokines during osteogenesis, Bone, 66: 306-314, 2014
- 11) Li J, et al.: Ginsenoside-Rd, a purified component from panax notoginseng saponins, prevents atherosclerosis in apoE knockout mice, Eur J Pharmacol, 652: 104-110, 2011
- 12) Zhang G, et al.: Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia, J Ethnopharmacol, 115: 441-448, 2008
- 13) 鳥居塚和生 ほか: 人参, モノグラフ 生薬の薬効・薬理: 354-355, 2003
- 14) 鳥居塚和生 ほか: 卵巣摘出マウスの免疫機能及び神経伝達物質の変化と漢方方剤の効果(V), 和漢医薬学会誌, 11: 386-387, 1994
- 15) Scudellari M: Ageing research: Blood to blood, Nature, 517: 426-429, 2015
- 16) Fontana L, et al.: Medical research: Treat ageing, Nature, 511: 405-407, 2014

柴苓湯の肥厚性瘢痕形成に対する薬理作用の検討

—TGF- β シグナルを介したメカニズム—

医療法人協和会 第二協立病院 産婦人科(兵庫県) 莊園 ヘキ子

線維芽細胞の過度な増殖を主体とする肥厚性瘢痕に対する柴苓湯の臨床効果が多数報告されているが、そのメカニズムについては明らかではない。今回、TGF- β シグナルを介した肥厚性瘢痕形成のメカニズムにおける柴苓湯の薬理作用について検討したので、柴苓湯使用の実際と著者の感触と併せて報告する。

はじめに

熱傷・外傷後に瘢痕が盛り上がってくる肥厚性瘢痕は、線維芽細胞の過度な増殖と機能異常が主体であると考えられている。恥骨部周辺はその好発部位で、帝王切開後患者の約30%にみられ¹⁾、疼痛や掻痒感といった自覚症状の他に、発赤、腫脹などの外観の醜形を来すことから、術後の創痕に不満を訴える女性は少なくない。治療法としては、外科的に瘢痕形成術、レーザー照射のほか、保存的治療としてステロイド薬やヘパリン類似物質軟膏などの外用、圧迫療法、トラニラストなど抗アレルギー薬の内服などがある。しかし、授乳を行う帝王切開術後患者に関しては、トラニラストは母乳への移行や副作用の面から投与が制限され、また他にあまり有効な治療法がないことから、大半が放置されてきた。

柴苓湯は、産科領域では妊娠中・授乳中の患者に対し、妊娠浮腫、妊娠蛋白尿に対する治療薬として用いられている薬剤であるが、炎症を伴う疾患にも用いられてきた。過去、臨床においても肥厚性瘢痕の形成抑制および自覚症状の軽減効果が多数報告されている²⁻⁵⁾。柴苓湯の作用は、内因性ステロイド分泌促進、線維芽細胞の増殖能抑制作用が関与していると考えられているが、その機序に関しては不明な点も多い。

今回、われわれは瘢痕組織および正常ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、柴苓湯の瘢痕形成抑制効果について基礎検討を行った⁶⁾。

瘢痕形成のメカニズム

癌をはじめ多様な疾患や生理機能において、多くの細胞の増殖抑制や組織線維化に関わるTGF- β は、線維芽細胞の過度な増殖と機能異常を主体とする肥厚性瘢痕の形成にも関与する。TGF- β が受容体に結合するとSmad2あるいはSmad3がリン酸化され、リン酸化した2分子のSmad2/3は1分子のSmad4と3量体の複合体を形成し、核内移行する。核内で、

Smad複合体は標的遺伝子の発現を制御し、様々な細胞応答を惹起する⁷⁾。線維芽細胞では結合組織成長因子(connective tissue growth factor; CTGF)が分泌され、これが皮膚線維芽細胞の走化や増殖を促す⁸⁾。

正常な組織修復ではTGF- β の産生が一過性に増加し、続いてCTGF発現が誘導される。通常この反応は一過性であり、創傷の治癒または瘢痕の成熟とともになんらかの機構が働き、この反応は消失する。しかし、障害刺激が繰り返されるとTGF- β は持続的に産生され、その停止機構を超えて慢性の過剰産生の悪循環に陥る。過修復の状態は組織の瘢痕化を招き、これが慢性化すると組織線維化となる⁹⁾。

肥厚性瘢痕形成に対する柴苓湯の効果

(1) 柴苓湯服用前後のヒト血清による線維芽細胞増殖抑制効果

柴苓湯の服用により線維芽細胞の増殖が抑制されるかを検討するために、柴苓湯服用前の健常成人女性5名の血清(服用前血清)と、柴苓湯を14日間服用した健常成人女性血清(服用後血清)を、反復帝王切開時に切除した肥厚性瘢痕組織より分離培養した線維芽細胞に添加し、7日後にその増殖能をMTTアッセイにより評価した。

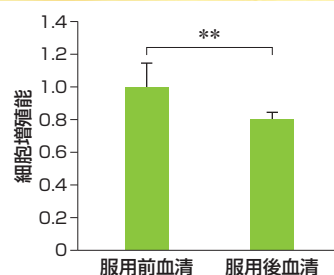
柴苓湯服用後の健常成人女性の血清を添加すると、非服用時の血清を添加した場合に比べて線維芽細胞の細胞増殖能が有意に低下した(図1)。

(2) 正常ヒト皮膚線維芽細胞における柴苓湯の細胞増殖抑制効果

① 柴苓湯の線維芽細胞増殖抑制効果

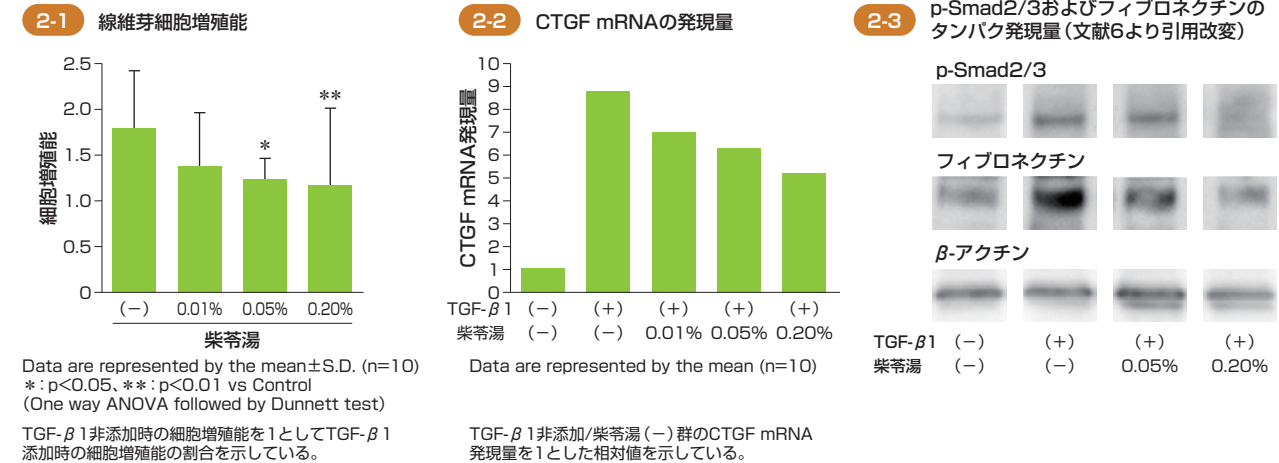
培養正常ヒト皮膚線維芽細胞に種々の濃度の柴苓湯エキスおよびTGF- β 1 2ng/mLを添加し、72時間後の細胞増殖能を

図1 柴苓湯服用前後のヒト血清による線維芽細胞増殖抑制効果



Data are represented by the mean ± S.D. (n=5) ** : p<0.01 (paired t-test)

図2 正常ヒト皮膚線維芽細胞における柴苓湯の細胞増殖抑制効果



MTT アッセイにより評価した。

その結果、TGF-β1の刺激下での正常ヒト皮膚線維芽細胞増殖能は、柴苓湯エキスの添加により濃度依存的に抑制された(図2-1)。

②柴苓湯のCTGF mRNA発現抑制効果

線維芽細胞に種々の濃度の柴苓湯エキスおよびTGF-β1 2ng/mLを添加し、6時間後のCTGF mRNAをリアルタイムPCR法にて検討した。

その結果、TGF-β1の刺激により正常ヒト皮膚線維芽細胞におけるCTGF mRNAの発現は亢進し、柴苓湯エキスの添加により濃度依存的に抑制された(図2-2)。

③Smad2/3のリン酸化とフィブロネクチン発現増加に対する柴苓湯の抑制効果

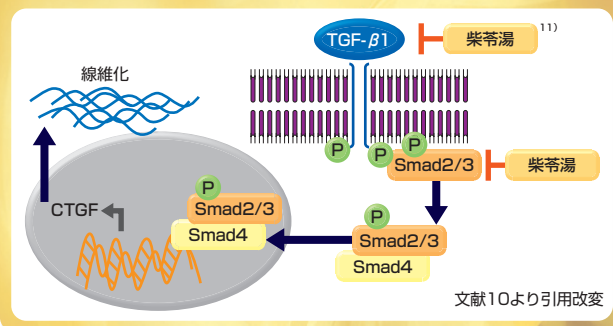
線維芽細胞に種々の濃度の柴苓湯エキスおよびTGF-β1 2ng/mLを24時間添加し、ウェスタンブロット法にて検討した。72時間後に線維芽細胞増殖能をMTT アッセイにより評価した。

その結果、柴苓湯エキスの添加により、正常ヒト皮膚線維芽細胞においてTGF-β1刺激によるSmad2/3のリン酸化と細胞外基質であるフィブロネクチンの発現が濃度依存的に抑制された(図2-3)。

胞の増殖抑制効果を示すと考えられた(図3)。柴苓湯の線維芽細胞増殖抑制のメカニズムの一部が明らかになるとともに、産婦人科疾患術後患者の肥厚性瘢痕形成抑制に対する柴苓湯のこれまでの臨床報告の結果を支持するものと考えられる。

これまで薬理作用に不明な点が多かった漢方薬であるが、今回基礎研究によりその作用の一端が明らかとなった。今後は既存薬剤との相乗効果や、より効果発現がみられやすい患者の体質、いわゆる“証”と西洋医学的な患者背景との関係性を見出す研究が進めば、より漢方薬の認知と使用の幅が広がるものと考えられる。

図3 瘢痕形成のメカニズムと柴苓湯の薬理作用



【参考文献】

- 1) 土佐眞美子 ほか: 帝王切開後瘢痕ケロイドの発生率に関する検討. 瘢痕・ケロイド治療ジャーナル 1: 96-98, 2007
- 2) 平松幸恭 ほか: ケロイド・肥厚性瘢痕に対する柴苓湯の有用性について. 日形会誌 28: 549-553, 2008
- 3) 馬場 奨 ほか: 頭頸部外科領域手術後の肥厚性瘢痕に対する柴苓湯の予防効果－トラニラストとの比較－. Prog Med 28: 2977-2982, 2008
- 4) 金城盛吉 ほか: 肥厚性瘢痕形成予防のための工夫. 漢方診療 15: 14-16, 1996
- 5) 正岡 博: 柴苓湯投与による帝王切開術後の肥厚性瘢痕形成に関する臨床的検討. Phil漢方 37: 16-17, 2012
- 6) 荘園ヘキ子 ほか: 柴苓湯の肥厚性瘢痕形成に対する効果－TGF-βシグナルを介したメカニズム－. 瘢痕・ケロイド治療ジャーナル 9: 1-7, 2015
- 7) 宮澤恵二: TGF-βのシグナル伝達とSmad cofactors－多様な細胞応答を可能にする分子の基盤－. 山梨医科大学誌 24: 65-73, 2009
- 8) 曾根由美子 ほか: ケロイド、肥厚性瘢痕におけるCTGF mRNAの発現. 日形会誌 22: 560-565, 2002
- 9) 白井陽太郎 ほか: 新たな治療へ向けて TGF-β阻害剤の臨床応用－難治性疾患への新たな治療法－. 医学のあゆみ 234: 1001-1005, 2010
- 10) Rosemary JA: A sweet link between TGF beta and vascular disease? Nature Genetics 38: 400-401, 2006
- 11) Ono T, et al.: Suppressive mechanisms of Sairei-to on mesangial matrix expansion in rat mesangioproliferative glomerulonephritis. Nephron Exp Nephrol 100: e132-e142, 2005

柴苓湯投与の実際

著者は、柴苓湯を帝王切開術翌日より約3ヵ月間投与している。前回の帝王切開創部が肥厚性瘢痕となり不満を訴えていた患者に術後柴苓湯を投与すると、半数以上の患者で柴苓湯を投与しなかった前回と比べ赤みや痛みがずいぶん軽減し、患者の満足度も高かった。

まとめ

本研究により、柴苓湯は、従来考えられていたTGF-β1サイトカインの産生抑制効果に加えて、皮膚線維芽細胞におけるSmad2/3のリン酸化抑制によるCTGF mRNAの発現抑制と、それに続くフィブロネクチン産生抑制を介して、線維芽細胞の増殖抑制効果を示すと考えられた(図3)。



はじめに

胎盤の医学的応用研究は20世紀の初め頃からみられており、プラセンタ(胎盤)エキスの有効成分としてアミノ酸、ミネラル、ビタミンや細胞増殖因子など、胎児の成長と生命維持に必要な栄養素や成長因子、生理活性物質が提唱されているが、その本態は明らかになっていない。

われわれはこれら成分とともに、エタノールアミン(2-アミノエタノール：以下Etn)の共存が作用発現に重要であることを見出した¹⁾。プラセンタエキスが肝再生促進作用を有すること²⁾、Etnが極微量で肝臓の修復に促進的に働くことが知られており³⁾、Etnは細胞増殖因子の作用を増強する分裂促進物質(co-mitogen)である^{4, 5)}。

Etnは定常的に生体内に存在するが、肝切除で血中のEtn濃度が上昇することが知られている⁶⁾。また、細胞増殖の盛んな新生児期に血中Etn濃度が高く(52.5 μ M)、成人(1.6 μ M)の30倍以上にも達するが、その他のアミノ酸は大きな差がないことから⁷⁾、生体では細胞増殖の盛んな時期にEtnが増加しており、胎児期には母親から胎盤を通して積極的に胎児に供給されている可能性が考えられている。そして、上皮系の細胞の増殖にはEtnの供給が必須であることが分かっており⁸⁾、小腸上皮細胞からもEtnが見出されていることから⁶⁾、食物の経口摂取で補給することが必要と考えられている。

一方、プラセンタエキスには幅広い薬理作用が知られており、自律神経調整作用、内分泌調整作用、免疫調節作用、抗炎症作用などが挙げられ、特にエイジングケアの目的で用いられることが多い。近年、加齢に伴ってさまざまな組織に慢性的な炎症が惹起されることで、生活習慣病や老化そのものに炎症が密接に関係しているといわれており、疫学調査においてもCRPやIL-6、TNF- α などの炎症性サイトカイン濃度が高くなることが報告されている⁹⁾。

そこで、1g中にEtn約400 μ gを含有するブタ由来プラセンタエキスあるいはEtnを用い実施した、細胞レベルにおける抗炎症作用に関する試験結果について紹介する。

試験方法と結果

● 試験1

プラセンタエキスの有効性として肝線維化に対する抑制作用が知られている。肝線維化症は、臓器にコラーゲンを主体とする細胞外マトリクスが過剰蓄積することで発症する疾病であり、ほぼ全ての原因による肝細胞損傷に対して生じる反応

である。特に、アルコールや脂肪肝などで肝細胞が刺激されると、炎症細胞が損傷局所に集積し、線維化を促進するTGF- β などを放出して肝星細胞が活性化し、コラーゲン等の細胞外マトリクスの過剰蓄積を引き起こし、臓器の線維化が進行する。

そこで、ヒト肝星細胞株(LX-2)に対して、プラセンタエキスあるいはEtnの存在下に、炎症性応答モデルとしてTGF- β で刺激を与え、産生される総コラーゲン量を測定した。

【方 法】 LX-2細胞に0~125mg/mLのプラセンタエキスまたは0~150 μ g/mLのEtnを添加して、2時間後にrecombinant TGF- β 2ng/mLを添加した。12時間培養後に培養上清を回収し、総可溶性コラーゲン濃度(QuickZyme Soluble Collagen Assay)および細胞生存率(Cell Counting Kit-8)を測定した。

【結 果】 図1に示したように、TGF- β 刺激により、可溶性コラーゲンの産生量は未処理に比べ90倍程度上昇したが、プラセンタエキスあるいはEtnの共存でTGF- β を処理した場合、濃度依存的に可溶性コラーゲン産生の抑制が認められた。

これらの結果から、プラセンタエキス中のEtnがTGF- β 刺激による肝星細胞からのコラーゲン過剰産生の抑制効果に関与することが示唆された。

● 試験2

プラセンタエキスの抗炎症作用を検討する目的で、ヒトマクロファージ様細胞(dTHP-1)に対して、プラセンタエキスの存在下でエンドトキシン(LPS)刺激を与え、炎症性サイトカインおよび炎症応答因子の発現量をRealtime PCRにて評価した。

【方 法】 ヒト単球様細胞株(THP-1)を用いてdTHP-1へ分化させた後、0~30mg/mLのプラセンタエキスを添加処理して2時間後にLPS 30ng/mLを添加した。5時間インキュベートした後に、細胞を洗浄して、Realtime PCRにより遺伝子の定量を実施した。

【結 果】 図2に示したように、dTHP-1をLPSで刺激したところ、炎症性サイトカインIL-1 β 、IL-6、TNF- α およびiNOSの発現量が未処理に比べて大幅に増加した。

一方、プラセンタエキスの共存でLPSを処理した場合、濃度依存的に発現量の抑制が認められた。

これらの結果は、プラセンタエキスが主に大腸菌などの膜成分に由来するLPSが引き起こす炎症反応を抑制することを示唆している。

考察とまとめ

Etn約400 μ g/gを含有するプラセンタエキスが肝線維化の主な原因である肝星細胞に対して、炎症で誘導される過剰な

図1 LX-2細胞のTGF- β 刺激による可溶性コラーゲンの産生に対するプラセンタエキスの影響 (生存細胞あたりで換算)

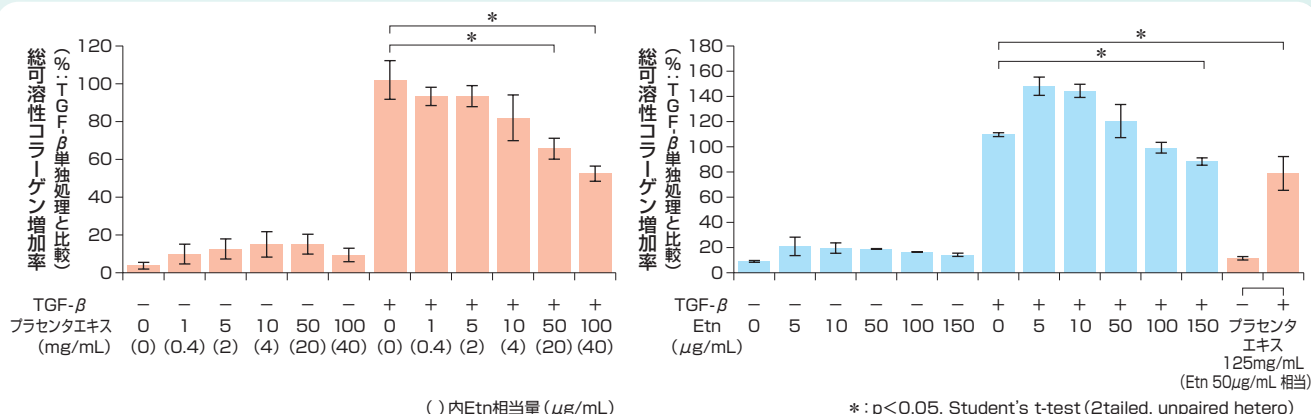
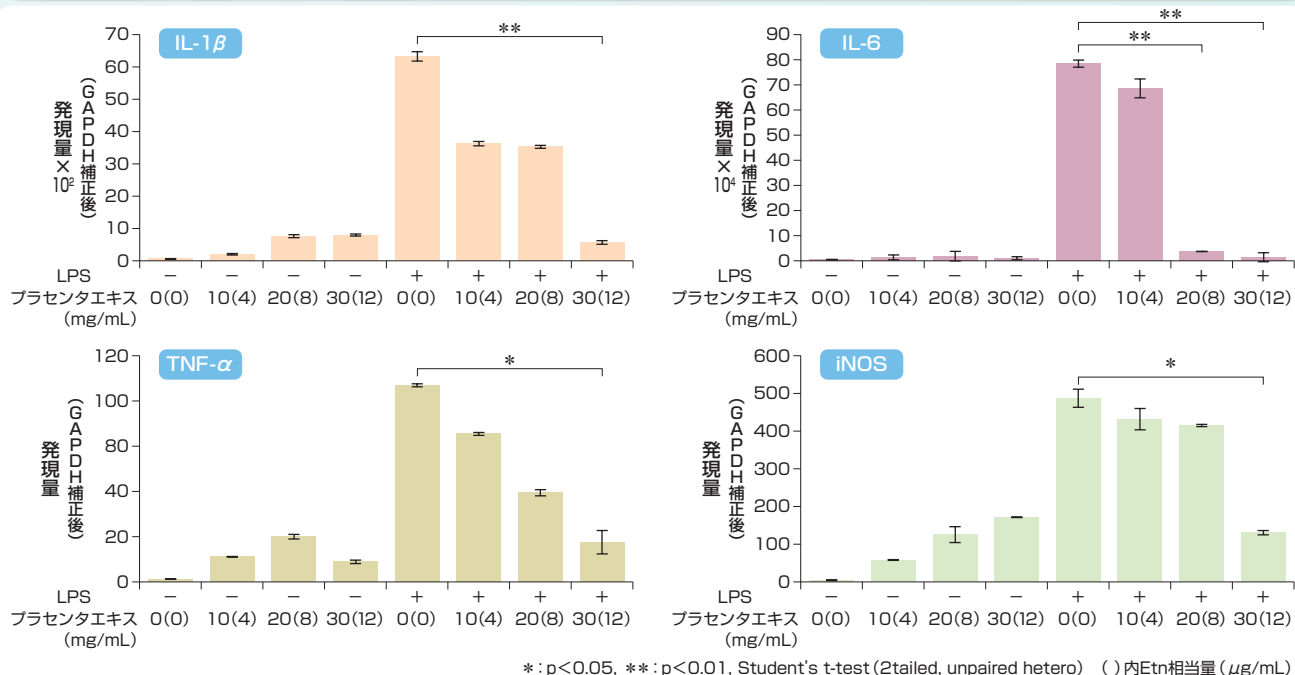


図2 dTHP-1細胞のLPS刺激による炎症性サイトカイン誘導に対するプラセンタエキスの影響



コラーゲン産生を抑制すること、dTHP-1に対してLPSが引き起こす炎症反応を抑制することが確認されたことから、プラセンタエキスが炎症性臓器傷害に対する緩和効果を持つことが示唆された。

Etnは極微量で肝保護作用および肝細胞の増殖促進作用があることが知られており³⁾、肝細胞の増殖に必要な分裂促進物質で⁴⁾、さらに細胞増殖に必要なアミノ酸を補給できることから、プラセンタエキスは肝再生に有用な栄養素であるといえる。

近年、加齢に伴って炎症が誘導されていることを示唆する報告が目立っており、細胞の老化と炎症との関連の解明が進められている¹⁰⁾。

このような慢性的な炎症が原因でさまざまな生理的予備能力が衰えてしまうことによりホメオスタシスの維持能力が低下して、疲れやすくなり、皮膚は弾力性を失って皺が刻まれ、白髪が増え髪が薄くなり、身体機能が低下していく。

したがって、プラセンタエキスは肝再生のための栄養素を

摂取する目的だけでなく、慢性的な炎症を抑えることも期待され、加齢による生理的予備能力の衰えの防止に大きな貢献をもたらすと考えられる。

【参考文献】

- 1) 特許出願中
- 2) Jung J, et al: Placenta extract promote liver regeneration in CCl₄-injured liver rat model, *Int Immunopharmacol*, **11**: 976-984, 2011
- 3) Murakami T, et al: Ethanolamine stimulates repair processes in acute CCl₄ damage of mouse liver, *Toxicol Lett*, **94**: 137-144, 1998
- 4) Kume H et al: Ethanolamine modulates DNA synthesis through epidermal growth factor receptor in rat primary hepatocytes, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, **42**: 20-26, 2006
- 5) Kiss Z et al: Ethanolamine, but not phosphoethanolamine, potentiates the effects of insulin, phosphocholine, and ATP on DNA synthesis in NIH 3T3 cells--role of mitogen-activated protein-kinase-dependent and protein-kinase-independent mechanisms, *Eur J Biochem*, **250**: 395-402, 1997
- 6) Sasaki H et al: Ethanolamine modulates the rate of rat hepatocyte proliferation in vitro and in vivo, *Proc Natl Acad Sci USA*, **94**: 7320-7325, 1997
- 7) Dickinson JC et al: Ion exchange chromatography of the free amino acids in the plasma of the newborn infant, *Pediatrics*, **36**: 2-13, 1965
- 8) Kano-Sueoka T et al: Phosphatidylethanolamine deficiency in membrane lipids inhibits keratinocyte intercellular networks formation, *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, **37**: 691-697, 2001
- 9) 新井康通 ほか: 百寿者研究—その変遷と展望, *医学のあゆみ*, **253**: 787-792, 2015
- 10) 大谷直子: 細胞老化の二面性—SASPによる炎症と発がん促進, *医学のあゆみ*, **253**: 753-759, 2015



当院における漢方診療の実際

生殖医療における 柴苓湯使用の意義

恵愛病院生殖医療センター センター長 林 博 先生

1997年 東京慈恵会医科大学 卒業
同附属病院
1999年 同附属柏病院
2001年 厚木市立病院
2002年 富士市立中央病院
2004年 東京慈恵会医科大学附属病院
2011年 恵愛病院生殖医療センター開設、センター長に就任



少子高齢化が急速に進展する昨今、国を挙げての少子化対策の必要性が声高に叫ばれている。埼玉県富士見市で長年、埼玉県および近郊地域の産婦人科・小児科医療に貢献している恵愛病院では、さらに不妊症・不育症で悩む患者さんのための「生殖医療センター」を2011年に開設し、妊娠から分娩、そして出産後の育児までをフォローできる体制を整えている。自らも不妊症・不育症で辛いご経験をお持ちで、「不妊症・不育症を根絶したい」とおっしゃるセンター長の林博先生に、生殖医療における同センターの取り組みと、不妊症・不育症治療における柴苓湯使用の意義について伺いました。

妊娠から分娩・育児までをトータルにサポート

恵愛病院の歴史は、1971年開設の「つるせ産婦人科」に始まります。1983年には医療法人恵愛会恵愛病院が設立され、2004年には現在の地に産婦人科・小児科の専門病院として移転しました。現在では年間の分娩数は約3,000件であり、埼玉県南東部を中心に埼玉県および近隣地区の産婦人科・小児科医療の一翼を担っています。

さらに不妊治療の充実を図ることを目的に、2011年に「生殖医療センター」を恵愛病院と同じ敷地内に開設しました。当センターで妊娠成立後は恵愛病院で引き続き診

療・分娩ができるだけでなく、出産後は小児科がフォローできる体制が完備されていますので、患者さんには安心して受診いただいています。

設備面においては、大きなストレスを抱える患者さんに少しでも居心地の良い空間をご提供できるように、落ち着いた雰囲気演出していますし、患者さんが妊婦さんや赤ちゃんとは接することがないよう、入口も恵愛病院とは完全に分けています。もちろん医療面においても最先端の設備を完備し、高い技術による最高の医療をご提供していると自負しています。

わが国で唯一の生殖医療・内視鏡・周産期医療の専門医

父と兄がともに産婦人科医ということもあり、私も自然と産婦人科の道に進みました。しかし、産婦人科の中でもより医療の幅を広げるために特殊なスキルを身につけたいと考えたことと、生殖医療の専門医であった勤務医時代の上司の影響を受けて、生殖医療を志すようになりました。

生殖医療の最終的な目的は妊娠の成立にとどまらず、元気な赤ちゃんが生まれることですから、生殖医療だけでなく周産期医療の修得も必要です。また、以前は子宮内膜症性不妊症の治療は手術療法が第一選択だったので、内視



●恵愛病院生殖医療センター

鏡・腹腔鏡の技術の習得も必要と考えました。その結果、私はわが国で唯一の生殖医療(生殖医療専門医)、周産期(周産期専門医)、内視鏡(内視鏡技術認定医)の専門医をすべて持っています。

不育症(抗リン脂質抗体症候群)の治療における柴苓湯の意義

以前に勤務していた大学病院では、不育症の原因の一つである抗リン脂質抗体症候群(Anti-phospholipid antibody syndrome: APS)の治療プロトコルに柴苓湯が組み込まれていました。APSに柴苓湯が有効であることは多くのエビデンスからも明らかで、私もその効果を実感し、現在もAPS治療には柴苓湯を低用量アスピリン、場合によってはヘパリンと併用しています。具体的には柴苓湯(8.1g/分2)を、胎児の心拍が確認できる6~7週まで服用していただきます。多くの患者さんに処方していますが、有効率は約8割と高く、重篤な副作用は経験していません。

不育症の患者さんは何回も流産を経験され、長年辛い思いをされていますし、妊娠中は不安を抱えた状態が続きます。それゆえ、出産された時には本当に喜んでいただき、私も感無量です。と言いますのも、私の妻が不妊症であり、APSの不育症でもあり、体外受精で妊娠しても流産を繰り返し、5回目ようやく子どもを授かることができましたという経験を持つためです。もちろん、妻は柴苓湯を服用していました。

4回目がかまくいかなかったときには、妻も私も精神的に大変落ち込んでしまい、“次もダメならあきらめよう”と思っていました。ところが、このような気持ちを持つことがかえって良かったのかもしれません。不育症治療には当センターのHPのアドレス※にも用いている“Tender loving care”という考え方があります。これは、不育症の検査と治療に関する欧州のガイドラインの冒頭に記載されている治療法で、不育症の治療には妊娠成立後はメンタル面のケアが重要であることを謳っています。当センターでは、不育症治療には、自らの経験も踏まえてこの考え方を重視しています。

不妊症(多嚢胞性卵巣症候群)の治療と柴苓湯

不妊症の原因の一つに、多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome: PCOS)があります。PCOS治療の第一選択はクロミフェン酸塩ですが、無効な場合も多いためゴナドトロピン療法や手術療法も考慮します。しか



● 恵愛病院

し、ゴナドトロピン療法は多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群を併発するリスクがあります。

そこで、PCOSに対する有効性のエビデンスが豊富な柴苓湯とクロミフェン酸塩との併用を試みたところ、排卵が認められて妊娠が成立した著効例を経験しました。当センターでは、PCOSに対してクロミフェン酸塩内服の治療から開始し、効果不十分例には柴苓湯を併用することで、PCOSに対する治療効果を高めています。

不妊症治療における漢方治療は、PCOSの治療に用いる柴苓湯がほとんどですが、患者さんのご希望によっては温経湯や当帰芍薬散などの漢方薬を使用しています。漢方薬の服用によって少しでも患者さんの状態が良い方向に向かう可能性があると思いますので、漢方薬の使用も前向きに考えたいと思っています。

また、男性不妊症の治療には補中益気湯や八味地黄丸なども使用しています。

不妊症・不育症の根絶を目指して

当センターの開設当初は私一人ですべての診療にあたっていましたが、スタッフもより充実してきましたので、さらに多くの不妊症や不育症でお悩みの患者さんに元気な赤ちゃんが授かり、幸せになっていただきたいと思っています。

生殖医療における究極の目標は、不妊症・不育症の根絶です。お子さんを授かることができずに悩む方がいない世界の招来が願いであり、そのためには私も遺伝子解析技術や再生医療も勉強することで、さらに質の高い高度な医療を患者さんにご提供したいと思っています。

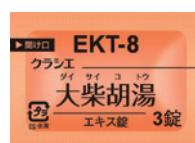
※恵愛病院生殖医療センター： <http://www.tenderlovingcare.jp>

Kracie

薬価基準収載

漢方製剤

漢方薬の味やにおいが苦手な方には錠剤を



EKT

クラシエの医療用漢方製剤 錠剤ラインナップ (EKT) 23 製品

EKT-1 カツ コン トウ 葛根湯	EKT-14 ハン ゲ シャ シン トウ 半夏瀉心湯	EKT-34 ビャツ コ カ ニン シン トウ 白虎加人參湯
EKT-2 カツ コン トウ カ センキョウシン イ 葛根湯加川芎辛夷	EKT-15 オウ レン ゲ ドク トウ 黄連解毒湯	EKT-49 カ ミ キ ヒ トウ 加味帰脾湯
EKT-6 ジョウ ミ ハイ ドク トウ 十味敗毒湯	EKT-16 ハン ゲ コウ ボク トウ 半夏厚朴湯	EKT-52 ヨク イ ニン トウ 薏苡仁湯
EKT-7 ハチ ミ ジ オウ ガン リョウ 八味地黄丸料	EKT-17 ゴ レイ サン リョウ 五苓散料	EKT-60 ケイ シ カ シャク ヤク トウ 桂枝加芍薬湯
EKT-8 ダイ サイ コ トウ 大柴胡湯	EKT-18 ケイ シ カ リョウジュツ プ トウ 桂枝加苓朮附湯	EKT-61 トウ カク ジョウ キ トウ 桃核承気湯
EKT-9 ショウ サイ コ トウ 小柴胡湯	EKT-19 ショウ セイ リョウ トウ 小青竜湯	EKT-62 ボウ フウ ツウ ショウ サン 防風通聖散
EKT-10 サイ コ ケイ シ トウ 柴胡桂枝湯	EKT-20 ボウ イ オウ ギ トウ 防己黄耆湯	EKT-71 シ モツ トウ 四物湯
EKT-12 サイ コ カ リョウ コツ ボ レイ トウ 柴胡加竜骨牡蛎湯	EKT-25 ケイ シ ブク リョウ ガン リョウ 桂枝茯苓丸料	

患者さんのよりよい暮らしのために

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-0800 東京都港区海岸3-20-20

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

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

2012年4月作成