

No.
59

phil 漢方

特別対談

脳神経外科領域に おける漢方治療の 可能性

—特に認知症の漢方治療を中心に—

漢方臨床レポート

柴苓湯併用により35歳以上妊娠率は上昇するのか？

高齢者集合住宅における高齢者の
排便コントロールの重要性および痔や腰痛、
認知症を伴う便秘症例への漢方加療

特別対談 脳神経外科領域における漢方治療の可能性 ー特に認知症の漢方治療を中心にー

くどうちあき脳神経外科クリニック 院長 工藤 千秋 熊本赤十字病院 内科・総合診療科 副部長 加島 雅之

3

漢方薬理・最前線 当帰芍薬散 ④

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

9

処方紹介・臨床のポイント 六味丸

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪

12

特別企画

セミナーレポート「クラシエ大阪漢方セミナー」

【座長】大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学皮膚科学講座 教授 片山 一郎

【演者】

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

第二協立病院 産婦人科 部長 荘園 ヘキ子

14

痤瘡瘢痕に対する漢方療法の臨床的検討

ほう皮膚科クリニック 院長 許 郁江

15

ケロイド・肥厚性瘢痕は完治する！

ー発症機序から、柴苓湯を含めた最新治療までー

日本医科大学 形成外科学教室 主任教授 小川 令

16

漢方臨床レポート

柴苓湯併用により35歳以上妊娠率は上昇するのか？

独立行政法人 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 産婦人科

谷垣 礼子、前原 真理、柳本 茂久、金田 佳史、伊藤 仁彦

19

高齢者集合住宅における高齢者の 排便コントロールの重要性および痔や腰痛、 認知症を伴う便秘症例への漢方加療

日本調剤株式会社 薬剤師 鈴木 秀実

22

BASIC RESEARCH

白朮の海馬ATP量に対する効果

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 藤田 日奈、与茂田 敏

東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野 泉 久尚、福永 浩司

25

漢方BREAK トライアスロン大会での体調不良を 漢方で治療した症例

～過剰なランニングと低テストステロンの関係についての考察～

よこすか女性泌尿器科・泌尿器科クリニック、神奈川県トライアスロン連合、日医ジョガーズ 奥井 伸雄

28

当院における漢方診療の実際

周産期医療における漢方治療の実際

社会福祉法人 大阪府済生会吹田病院 周産期センター長 兼 産科科長 亀谷 英輝

30

脳神経外科領域における 漢方治療の可能性

—特に認知症の漢方治療を中心に—

くどうちあき脳神経外科
クリニック 院長
工藤 千秋 先生

熊本赤十字病院
内科・総合診療科 副部長
加島 雅之 先生

認知症の患者数は2025年には700万人を超えるとの推計値が公表されており、高齢化が急速に進行するわが国において認知症対策は喫緊の課題となっている。認知症治療の薬物療法について「認知症疾患治療ガイドライン2010」では、ドネペジル塩酸塩などの西洋薬に加え、漢方薬も推奨されており、その効果に期待が寄せられている。そこで今回は、脳神経外科をご専門に漢方治療を積極的に取り入れておられる くどうちあき脳神経外科クリニック 院長の工藤千秋先生をお招きし、認知症を中心とした脳神経外科領域における漢方治療の可能性をテーマに、熊本赤十字病院 内科・総合診療科副部長の加島雅之先生とご対談いただいた。

I 認知症の漢方治療

『医・食・住』の食から認知症の治療を考える

加島 脳神経外科領域の疾患に対する漢方療法の可能性を考える上で、漢方治療が広く取り入れられている認知症について考えたいと思います。ご専門のお立場から工藤先生に、認知症の定義と最近の知見に基づく漢方治療について解説をお願いします。

工藤 認知症は従来から「もの忘れ」が主体の疾患と言われてきました。しかし、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5版(DSM-5)では「(精神疾患や意識障害ではなく、)独居に手助けが必要なレベルにまで認知機能が低下した状態」と定義されています。しかも、2011年にNational Institute on Aging-Alzheimer's

Association group (NIA-AA) から提唱された認知症の診断基準でも、「仕事や日常生活に支障」、「以前の水準に比べ遂行機能が低下」の2項目が認知機能低下の上位に位置しています。このように認知症は単に認知機能が低下しただけでなく、患者さんの日常生活に支障をきたす疾患と位置づけられています。

認知症の症状には中核症状と周辺症状(Behavioral and psychological symptoms of dementia; 以下、BPSD)があることはご存じのとおりですが、中核症状には記憶障害や実行機能障害など5つの症状、BPSDには妄想や幻覚など9つの症状があり、いずれの症状も患者さんご本人だけでなくご家族や介護者にとっても非常に困る症状です。私はこれを覚えやすいように『悟空(5-9)の法則』と呼んでいます。

当院は脳神経外科を標榜していますが、私は患者さんが本当に健康になっていただくためには患者さんの身体をトータルに診ることが必要と考え、常に患者さんの『医・



加島 雅之 先生

2002年 宮崎医科大学 医学部（現：宮崎大学医学部）卒業
同 年 熊本大学医学部 総合診療部 入局
2004年 沖縄県立中部病院 総合内科 国内留学
2005年より現職
2006年 亀田総合病院 感染症科 国内留学

食・住』に注目しています。中でも認知症の治療においては、『食』として温州ミカンの皮である陳皮が、脳の活動性に好影響を及ぼすことが報告されています。

陳皮の成分が認知症に好影響

加島 陳皮に関する知見を、先生のご研究も含めて紹介してください。

工藤 陳皮の成分は主にノビレチン、ヘスペリジンとナリルチンです。ノビレチンには、記憶障害改善作用、脳コリン作動性神経の変性抑制作用、脳内でのアミロイドβ(Aβ)タンパク質の蓄積抑制作用、Aβの神経毒性抑制作用が報告されています^{1, 2)}、ヘスペリジン・ナリルチンにはミエリンの再生作用が報告されています^{3, 4)}。

加島 陳皮は私が好きな生薬の一つです。気分を調整する作用もありますが、主に消化管の調整作用を期待しています。精神神経系に対する作用についてはさほど期待していなかっただけに、新たな漢方医学の前進を感じました。

工藤 加島先生のご指摘のように、陳皮は消化器症状の改善作用を期待して使用されていますが、私は「脳腸相関」に着目して、陳皮のアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)に及ぼす影響について検討しています。その一つが、ADの発症メカニズムにおける陳皮の役割です。

ADの発症メカニズムは「アミロイドカスケード仮説(Aβ仮説)」⁵⁾が主流となっていますが、最近では可溶性Aβオリゴマーの病態への関与が注目されています。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ますが、MBPの産生が加齢に伴って減少することで神経細胞が脱ミエリン化し、その結果、可溶性Aβオリゴマーの産生が増加して神経機能障害をきたすという「ミエリン仮説」をわれわれは提唱しています(図1)⁴⁾。そして、MBPの活性化に関与する生薬として陳皮に着目しました。

陳皮を老齢マウスに2ヵ月間投与したところ、脳梁におけるミエリンの変性が抑制された顕像が得られ、陳皮のミエリン保護作用が明らかとなりました。さらに、ADのモデルマウスに人參養栄湯を2ヵ月間投与したところ、老化による脱ミエリン化が抑制される顕像が得られました(図2)⁴⁾。これらの結果から、ヘスペリジンやナリルチンがミエリン形成のトリガー分子であるFcRγ/Fynを活性化することでMBPの発現レベルを上昇させ、ミエリンが再形成されることが明らかとなり(図3)⁴⁾、認知症の治療における陳皮の可能性が示唆されました。

加島 非常に興味深いデータです。認知症患者さんに対する人參養栄湯の効果については、検討されていますか。

図1 ADの発症メカニズム —ミエリン仮説—

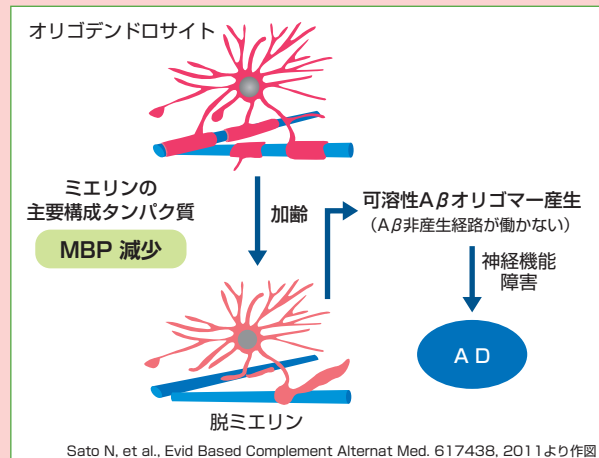
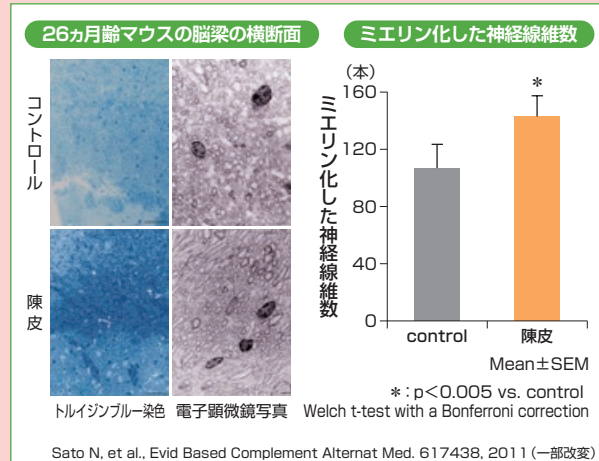
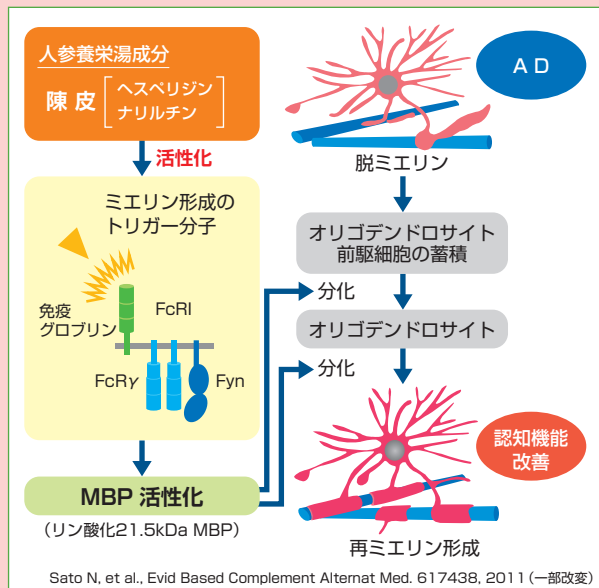


図2 老化による脱ミエリンに対する陳皮の再生作用



工藤 私は以前から、人參養榮湯を消化器症状の改善や止咳を目的に処方していました。ところが、人參養榮湯を服用していると「身体が温まって咳が止まる」、「症状が改善しても続けて飲みたい」とおっしゃる患者さんが多くいらっしゃいます。このような患者さんの多くは後期高齢者ですが、皆さん非常に生き生きされています。一方で、服

図3 ADに対する人參養榮湯の推定作用メカニズム



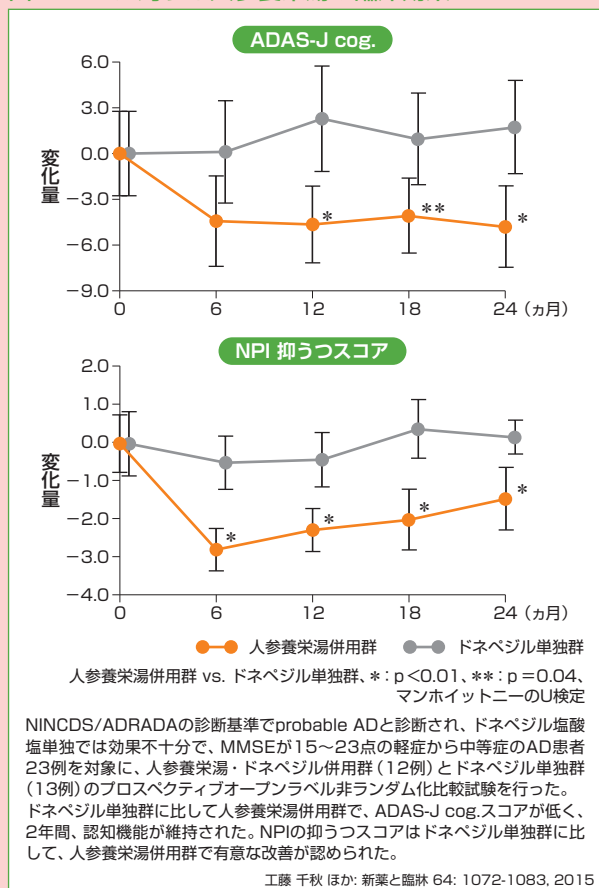
工藤 千秋 先生

1985年 島根医科大学 医学部 (現: 島根大学医学部) 卒業
1985年 東邦大学医学部大学院
同 年 鹿児島市立病院脳神経外科
脳疾患救命救急センター 国内留学
1993年 英国バーミンガム大学脳神経外科 留学
1995年 労働福祉事業団 (現: 独立行政法人 労働者健康福祉機構)
東京労災病院 脳神経外科 副部長
2001年 くどうあちあち脳神経外科クリニック 開設

用を中止された患者さんは元気がなく、気持ちの落ち込みがあるというように、人參養榮湯の服用の有無での患者さんの状態の違いを実感していました。

そこで、軽症から中等症のAD患者さんで、ドネペジル塩酸塩 (以下、ドネペジル) の単独投与では効果不十分の23例を対象に、ドネペジル・人參養榮湯併用群とドネペジル単独群の2群を比較検討しました。その結果、人參養榮湯が認知症の中核症状とうつ気分を改善することを確認し、人參養榮湯の効果を実感しました (図4)⁶⁾。

図4 ADに対する人參養榮湯の臨床効果



認知症治療における抑肝散加陳皮半夏の可能性

加島 認知症のBPSDに対して抑肝散が有効であることが明らかにされており⁷⁾、さらに抑肝散に化痰・止嘔の効能を有する陳皮と半夏が加味された抑肝散加陳皮半夏の効果についても注目されています。陳皮は工藤先生のご説明のように精神神経系に対する作用が明らかにされていますが、半夏も古来より脳卒中の急性期やある種の頭痛疾患、めまいにも用いられていたことから、中枢神経系に対する作用を有する可能性があると思います。

工藤 抑肝散加陳皮半夏は、すでにBPSDに対して有効性が明らかにされている抑肝散に、消化器症状の改善作用を有する陳皮と半夏が加味されていますから、たとえばドネペジルなどの西洋薬の効果が不十分で、さらに消化器症状などの副作用で西洋薬の継続服用が困難な場合、抑肝散加

陳皮半夏を併用することで西洋薬の継続使用が可能になり、西洋薬の効果を引き出すことにつながるといったメリットが考えられます。さらに、抑肝散加陳皮半夏にはコリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)活性の上昇作用⁸⁾、陳皮がAβによる神経細胞突起の萎縮および細胞生存率の

減少を抑制することが明らかにされていますから⁹⁾、BPSDだけでなく中核症状への効果も期待できると思います。

加島 抑肝散加陳皮半夏の臨床効果に関する報告を紹介してください。

工藤 宮澤先生の報告によると¹⁰⁾、ドネペジルの効果が不十分か消化器系の副作用により継続服用が困難な症例に抑肝散加陳皮半夏(KB-83)を8週間併用したところ、ADLを低下させることなくBPSDのスコアの有意な改善が認められ(図5)、さらに悪心・嘔吐、食欲不振や胃部不快感などの消化器症状の改善も認められました。この結果から、抑肝散加陳皮半夏は介護者の負担軽減やストレスの緩和にも寄与することが考えられますし、さらにドネペジルの服薬コンプライアンスが向上することによってドネペジルの効果を引き出すこともできると考えられます。

加島 抑肝散は少し苦みがあって飲みにくい処方ですし、胃腸障害が現れることもあります。陳皮と半夏を加えることで服用しやすくなるだけでなく、中枢神経系への作用も期待できることから、より効果が高まる可能性があると思います。

工藤 さらに藤田先生らの報告によると¹¹⁾、体力中等度で消化器が弱く疲れやすい、怒りやすい、イライラなどの軽い精神症状を有する患者さんに抑肝散加陳皮半夏(KB-83)を4週間投与したところ、ADAS-J cog.が有意に低下しました。対照群では変化がなかったことから、抑肝散加陳皮半夏の中核症状に対する効果も示唆されました。しかもこの報告では、光トポグラフィーを用いて脳血流の状態を観察していますが、特に左脳の血流が対照群に比して有意に改善しました(図6)。

加島 陳皮と半夏を加味したことによる影響が大きいと

図5 抑肝散加陳皮半夏のADに対する有効性(1)

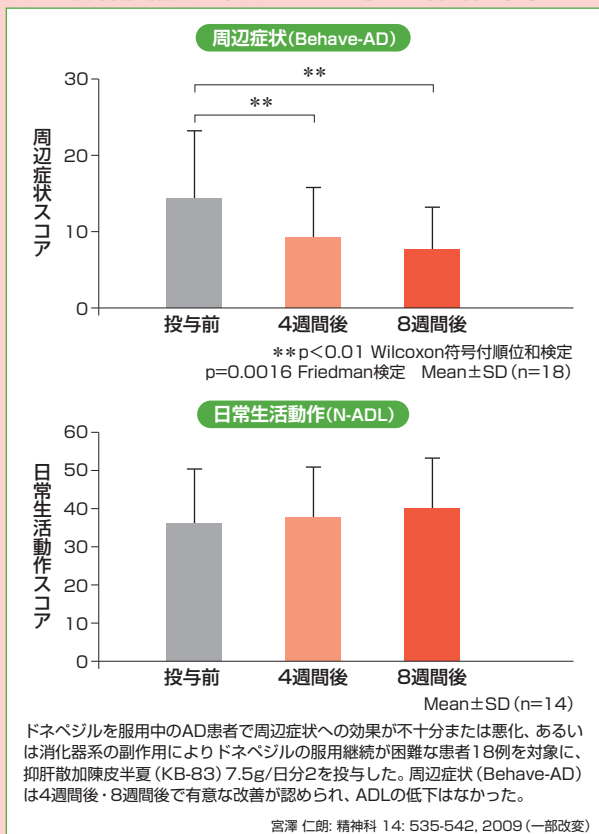
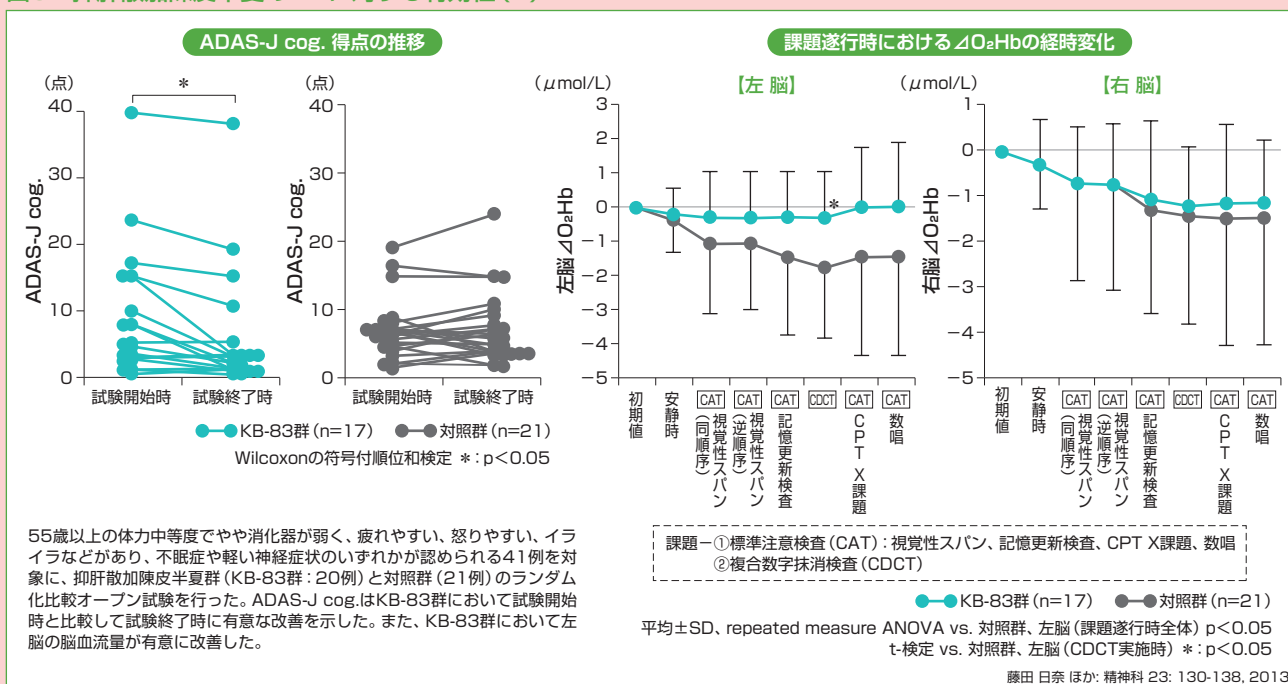


図6 抑肝散加陳皮半夏のADに対する有効性(2)



思われますし、比較的短期間の投与で有効であることは特筆すべきことです。しかも、漢方薬の服用によって脳血流が改善したことは、非常に驚くべき効果と言えます。

抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の使い分け

工藤 抑肝散は、1984年に原敬二郎先生が高齢者の精神症状に有効であることを報告され¹²⁾、その後の検討からBPSDの特に妄想・幻覚・易怒性を改善することが報告されています⁷⁾。

加島 抑肝散はその名のとおりの情緒や興奮を主る『肝』の過剰を抑制するために用いられる処方で、効能は「神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症」です。しかし、工藤先生のご説明を伺っていると、陳皮と半夏を加えることでより中枢の意識や記憶、すなわち『心』にまで効能が広がったのではないかと思います。

抑肝散は「保嬰撮要」が原典の小児向けに作られた処方ですが、江戸時代になって和田東郭が成人例にも用いるようになりました。主に、情緒障害の改善薬や気分調整薬として使われてきましたが、抗けいれん作用も期待されています。

工藤 抗けいれん作用については、顔面けいれんに有効性を実感することがあります。

抑肝散のメリットとして諸先生の報告を見ますと、突然の服薬中止でもリバウンドがない、スルピリドの減量効果がある、ドネペジルとの併用が可能である、副作用はリスペリドンに比して頻度は低く錐体外路症状を起こさない、などが述べられています。抑肝散加陳皮半夏でも同様のことが言えると考えてよいですか。

加島 漢方医学的にも、また実際の経験からも同様のことが言えると思います。

工藤 抑肝散の副作用については、低カリウム血症、浮腫、血圧上昇などが指摘されています¹³⁾。

加島 抑肝散加陳皮半夏も甘草を含んでいますから、抑肝散と同様に偽アルドステロン症などの発現の可能性は否定できませんので、注意しながら観察する必要があります。

工藤 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の使い分けについて、私は抑肝散をイライラ・易興奮性・異常欲求・腹立ち・不眠・昼夜逆転に、抑肝散加陳皮半夏はイライラや易興奮性があるが怒ってもすぐにふうっとなってやる気がない、というような高齢患者さんに用いています。腹診所見については、抑肝散は左腹直筋拘攣・胸脇苦満であり、抑肝散加陳皮半夏は腹部全体が軟弱無力、腹部動悸、と言われています。

加島 ご指摘のように、抑肝散証の患者さんは過緊張の方が多いと思いますので、腹直筋の緊張はあると思いますし、胃腸が丈夫な患者さんに用います。抑肝散加陳皮半夏を用いる患者さんは胃腸障害を伴う方が多く、全体的に

弱っている、やる気の減退などを伴う場合が多く、より消化器症状が前面に出るような虚証に傾いた方が適当だと思います。また先程ご紹介いただいた人參養榮湯はある程度消耗して、さらに冷えている方に用います。

認知症治療における漢方治療

－患者のタイプによる使い分け－

加島 工藤先生は抑肝散、抑肝散加陳皮半夏や人參養榮湯の他に、認知症治療にどのような漢方処方をお使いですか。

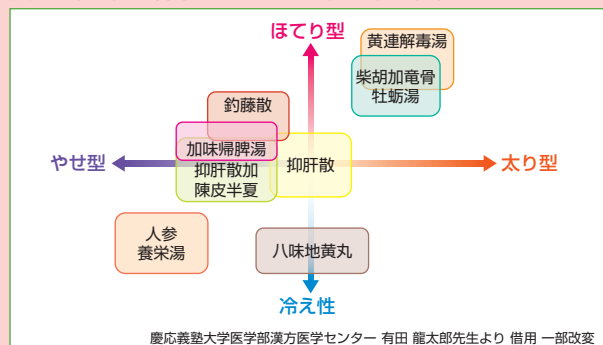
工藤 黄連解毒湯、釣藤散、八味地黄丸です。八味地黄丸は高齢の男性で手足の冷えがある、体力がない、胃腸虚弱はあってもさほどひどくない、という方に用います。黄連解毒湯は比較的若年で、暑がり、ほてり・のぼせの傾向があり、体力がある方、釣藤散は比較的やせ型で高血圧の傾向があり、めまい・ふらつきを伴う方に用います。

加島 黄連解毒湯については、強い興奮発作が起こっているときに頓用することで切れ味よく奏効しますので、ある程度、胃腸がしっかりしている方が対象になります。さらに熱とともに焦燥感、不安、過敏性がまじる方には柴胡加竜骨牡蛎湯が良いと思いますし、症状が非常に激しい場合は柴胡加竜骨牡蛎湯と黄連解毒湯を併用することもあります。たとえば、イライラや抑うつが強く、かつ非常に強い幻覚や妄想がある場合には柴胡加竜骨牡蛎湯に黄連解毒湯を加えます。

柴胡加竜骨牡蛎湯のエキス製剤には大黃含有製剤と大黃を含まない製剤がありますが、このようなタイプの患者さんで便秘症状が強い場合には大黃含有製剤が興奮度を下げ、便秘の解消にも良いと思います。この他、消耗して冷えはさほど強くない、しかし不安や抑うつが強い認知症初期の患者さんには加味帰脾湯も用います。

工藤 ご紹介いただいた柴胡加竜骨牡蛎湯と加味帰脾湯も含めた認知症の治療に用いられる漢方処方を、有田龍太郎先生(慶應義塾大学医学部漢方医学センター)が作成された図を元に、私自身の臨床経験と諸先生の報告から虚実・寒熱の状態タイプ分けしてみましたのでお示しします(図7)。

図7 認知症治療における漢方処方の位置づけ



II

その他の病態に対する漢方治療

加島 工藤先生は、脳神経外科領域では認知症以外にも漢方治療をされていますか。

工藤 頭痛の治療に漢方薬を用いています(図8)。なかでも五苓散は、気圧変動性頭痛や慢性硬膜下血腫といった水毒による頭痛に奏効すると言われています。実際に気圧の変化によって頭痛をきたす患者さんが非常に多くいらっしゃいますが、このような症例に五苓散が奏効することを多く経験しています。

加島 おっしゃるように、五苓散がもっとも奏効する頭痛は気圧変動性頭痛です。また、高山病の頭痛や、飛行機の搭乗前の頭痛に有効なケースもあります。五苓散はdose dependentが強い印象がありますし、頓用でもかなり切れ味良く効きますので、短期間に集中的に投与することで急性期の頭痛にも著効します。

工藤 確かに、ロキソプロフェンナトリウムなどの鎮痛薬が無効な患者さんに、五苓散を2包服用していただいたところ、頭痛が消失した症例を経験しました。

慢性硬膜下血腫については、症例をご紹介します。ご高齢のため手術を断念し、五苓散を処方したのですが、驚い

たことに五苓散の服用3ヵ月後にはCT画像所見で血腫がほぼ消失し、さらに脳波の変化をNAT (Neuronal Activity Topography) 解析したところ、ほぼ正常に近い機能にまで回復しました(図9)。さらに、DIMENTION解析でα波の出現頻度をみたところ、五苓散の3ヵ月間の服用によって正常域に移行し、脳の活動度が改善しました。

また五苓散は、水頭症や脳浮腫にも有効で、脳浮腫の急性期には五苓散を胃管から投与することもあります。

加島 心不全の患者さんで、利尿薬の減量を目的に五苓散を用いることもあります。その他にはどのような疾患や病態がありますか。

工藤 外傷性頭頸部症候群、いわゆるむち打ち症には加味帰脾湯、顔面神経痛や顔面麻痺には桂枝加苓朮附湯、非腫瘍性のめまいの場合は前庭神経炎に柴苓湯、加齢平衡障害には半夏白朮天麻湯を用いています。

加島 外傷性頭頸部症候群で神経質な方には加味帰脾湯が奏効することが多いように思います。顔面神経痛や顔面麻痺については、温めることで改善する場合は附子の配合された処方では鎮痛効果が強くなります。めまいについては、炎症がからむタイプには柴苓湯、浮遊感がなかなか取れない、比較的胃腸が弱いという方には半夏白朮天麻湯が良い処方だと思います。

工藤 この他に脳神経外科領域の医師にお薦めいただける処方や使い方を教えてください。

加島 三叉神経痛を有する患者さんに抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が奏効する一群がいます。また、慢性硬膜下血腫に五苓散が奏効した症例をご紹介いただきましたが、五苓散で十分な効果が得られない場合に柴苓湯が有効なケースがあります。外傷性頭頸部症候群の患者さんの中で、気圧変動性頭痛を訴えられる患者さんの中に五苓散が奏効する方がいらっしゃることを経験しています。

今回は、脳神経外科領域の疾患・病態に対する漢方治療の可能性について、ご専門のお立場から認知症を中心に工藤先生から示唆に富むお話をいただきました。認知症の患者さんや頭痛を訴える患者さんは日常診療でも多く遭遇すると思いますので、読者の皆様にも大変参考になったのではないかと思います。

本日はありがとうございました。

【参考文献】

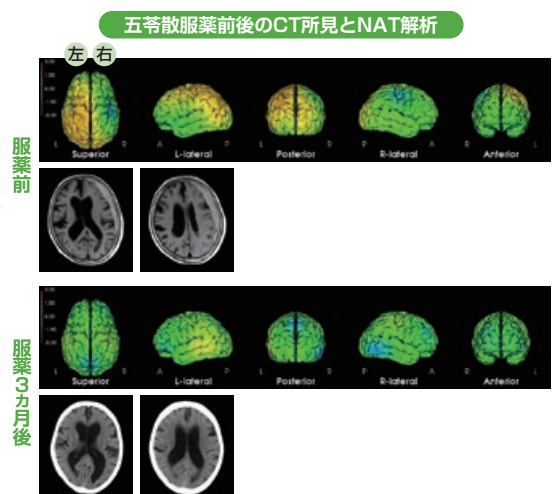
- 1) 山國 徹 ほか: 漢方と最新治療 16: 247-250, 2007
- 2) 山國 徹 ほか: 日本薬理学雑誌 132: 155-159, 2008.
- 3) Seiwa C et al: J Neurosci Res 85: 954-966, 2007
- 4) Sato N et al: Evid Based Complement Alternat Med: 617438, 2011
- 5) Hardy JA et al: Science. 256: 184-185, 1992
- 6) Kudoh C et al: Psychogeriatrics 27. doi: 10.1111/psyg. 12125, 2015
- 7) Matsuda Y et al: Hum Psychopharmacol 28: 80-86, 2013
- 8) Yabe T et al: Phytomedicine. 2: 41-46, 1995
- 9) 渡部晋平 ほか: phil漢方 No.41: 28-29, 2013
- 10) 宮澤仁朗: 精神科 14: 535-542, 2009
- 11) 藤田日奈 ほか: 精神科 23: 130-138, 2013
- 12) 原敬二郎: 日東医誌 35: 49-54, 1984
- 13) 久田孝光: 診断と治療 102: 1577-1589, 2014

図8 頭痛の治療に用いる主な漢方処方

五苓散	水毒による頭痛一般に用いる。 気圧変動性頭痛 慢性硬膜下血腫
当帰芍薬散	体質虚弱な婦人。貧血、めまい、冷えを伴う
呉茱萸湯	片頭痛の第一選択 冷えを伴う
葛根湯	緊張型頭痛の第一選択
釣藤散	高血圧性の頭痛。脳血管後遺症に

工藤 千秋先生 作成・ご提供

図9 慢性硬膜下血腫に対する五苓散の効果



【症例】

92歳 女性。主訴は、もの忘れ、歩行障害、トイレの失敗の増加。高齢のため手術を断念し、五苓散エキス製剤を一日3回食前に内服。五苓散服薬前と服薬3ヵ月後に脳CTと脳波のNAT解析で比較。

工藤 千秋: 新薬と臨牀 64: 77-79, 2015

各種ストレスモデル

(前号より続き)

Huangら¹⁾は、当帰芍薬散の抗うつ作用について検討した。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(香港でのヒト常用量の約6または12倍量、日本の量では約18または36倍量)を1日1回7日間強制経口投与し、最終投与の1時間後にレセルピンを投与した。さらにその1時間後、レセルピンにより誘導される眼瞼下垂の程度をスコアにより評価したところ、当帰芍薬散低用量投与群では有意に抑制されていた。7種類の異なるストレスを1日1回21日間ランダムに負荷する予測不能慢性ストレス負荷マウスモデルに対して、当帰芍薬散エキスを21日間連続経口投与した。正常群と比較してストレス負荷群では22日目のスクロース嗜好試験でスクロース消費量が有意に低下していたが、それは当帰芍薬散高用量投与群においてのみ有意に改善していた。また、その後摘出した脳においてセロトニン(5-HT)、ノルアドレナリン(NA)、ドパミン(DA)含量は、正常群と比較してストレス負荷群でいずれも有意に低下していたが、NAとDA含量は当帰芍薬散高用量投与群においてのみ有意に回復していた。その時に採取した血清中のSOD活性は、正常群と比較してストレス負荷群でいずれも有意に低下していたが、当帰芍薬散低用量、高用量投与群ではいずれも有意に回復していた。以上のことから、当帰芍薬散に抗うつ作用があることが認められた。

Zhouら²⁾は、慢性拘束ストレス負荷にともなう睡眠障害に対する当帰芍薬散の作用を検討した。マウスに1日8時間の絶水絶食下での拘束ストレスを10日間負荷した。生薬(唐当帰、唐川芎、白朮を使用、配合比率は日本とは異なる)を熱水抽出することにより調製した当帰芍薬散エキス(日本におけるヒト常用量の約7~31倍量)を1日1回ストレス負荷の1時間前に、強制経口投与した。10日間の体重および摂餌量推移の曲線下面積、11日目に行ったオープンフィールド試験における自発的運動量は、ストレス負荷群で有意に減少したが、当帰芍薬散投与群において用量依存的に有意な回復が認められた。また、12日目に

行ったペントバルビタール腹腔内投与後の睡眠時間は、ストレス負荷群で有意に延長したが、当帰芍薬散投与群において用量依存的に有意な回復が認められた。以上のことから、当帰芍薬散はストレスによる睡眠障害を改善させる作用があることが示唆された。

四塩化炭素肝障害モデル

王³⁾らは四塩化炭素による肝障害モデルに対する当帰芍薬散の改善作用を検討している。ラットに四塩化炭素を毎週腹腔内投与しながら14週間飼育し、肝障害を惹起させた。この間、当帰芍薬散(唐当帰、唐川芎、白朮配合、配合比は日本とは異なる)の50%エタノールエキス(日本におけるヒト常用量の約12倍量)を、1日1回強制経口投与した。四塩化炭素処理したラットでは、腹水量、血漿中ALT、AST、血漿中パソプレッシン濃度と、プロトロンビン時間(PT)が正常群と比較して有意に増加し、尿量が有意に低下していたが、当帰芍薬散投与群では腹水量で有意差は得られず傾向のみが認められたが、その他の値では有意な改善が認められた。以上のことから、当帰芍薬散には肝保護作用があることが推測された。

アレルギーモデル

Taharaら⁴⁾は、マウスにおけるIgE依存性二相性皮膚反応に対する当帰芍薬散の作用を検討した。マウスに抗ジニトロフルオロベンゼン(DNFB)-IgE抗体を静脈内投与し、その24時間後にDNFBを皮膚に塗布することで、皮膚反応を惹起した。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または13倍量)は、皮膚反応惹起2時間前に経口投与した。薬物非投与群では、DNFB塗布1および24時間後に耳が肥厚し、二相性皮膚反応を示すが、当帰芍薬散投与群では用量依存性は認められなかったものの、いずれの群においても有意な抑制作用を示した。このことから、当帰芍薬散は即時型および遅発型アレルギー反応の両方を改善させる作用があることが明らかになった。

潰瘍性大腸炎モデル

Sreedhar⁵⁾らは、当帰芍薬散の潰瘍性大腸炎モデルマウスを用いた抗炎症作用を検討した。マウスにデキストラン硫酸ナトリウム(DSS)を3%含む飲水で8日間飼育し、TSS(蒼朮配合、原末か製剤か不明)をDSS投与開始6日目から3日間連続で1日1回強制経口投与(原末ならヒト常用量の約13倍、製剤ならヒト常用量の約7倍)した。マウスの飼育中、体重減少、糞便の固さ、糞便中の出血をスコア化して評価したところ、DSS投与開始2日目からスコアは有意に上昇したが、6日目にTSSを投与開始直後から有意な改善が認められた。その後大腸を摘出し、タンパク質を抽出してウェスタンブロットで解析したところ、アポトーシス関連タンパク質であるカスパーゼ12、カスパーゼ3と7それぞれの活性化体、サイクリンD1の発現量がDSS投与群でそれぞれ有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群では有意に改善していた。また、炎症と関連のあるインターロイキン(IL)-1 β とToll様受容体2(TLR2)のタンパク質発現量も、DSS投与群でそれぞれ有意に増加していたが、当帰芍薬散投与群では有意に改善していた。チロシンキナーゼ受容体であるc-kitの発現量は、DSS投与群で有意に減少していたが、当帰芍薬散投与群では有意に改善していた。以上のことから、当帰芍薬散は潰瘍性大腸炎に対して抗炎症作用、アポトーシス抑制作用を介して改善作用を示すことが示唆された。

移植による拒絶反応モデル

白土⁶⁾、Zhangら⁷⁾、Jinら⁸⁾は、マウスにおける移植拒絶反応に対する当帰芍薬散の抑制作用について検討した。主要組織適合複合体が完全に不一致となるCBAマウス(レシピエント)とC57BL/6マウス(ドナー)を用い、ドナーマウスの心臓の上行大動脈と肺動脈を、レシピエントマウスの腹部大動脈と下大動脈に吻合し、心臓移植手術を行った。TSS(蒼朮配合、ヒト常用量の約2.5または25倍量)もしくはその量に相当する各構成生薬のエキスを、手術当日からレシピエントマウスの胃内に8日間連続強制経口投与した。薬物非投与群では、ドナーの心臓を生存中間値(MST)7日で拒絶したが、当帰芍薬散群ではMSTを低用量群では27日に、高用量群では100日にそれぞれ有意に延長した。各構成生薬単独を投与した群では、いずれの生薬でも延長効果は認められなかった。それぞれのマウスの白血球同士の反応性を評価する混合白血球培養試験(MLR)では、心臓移植を受けて14日後のレシピエントマウスの脾臓細胞に対してドナー側の脾臓細胞を合わせて培養すると、合わせなかった時と比較して細胞増殖が顕著

に刺激されたが、当帰芍薬散を投与したレシピエントマウスではその反応が有意に減弱していた。その時、培養液中のIL-2、IL-6、インターフェロン γ の濃度も有意に低下していた。当帰芍薬散により30日間拒絶反応が見られなかったレシピエントマウスの脾臓細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、CD4陽性細胞中のFoxp3陽性細胞数とCD25陽性細胞数、CD25陽性細胞中のFoxp3陽性細胞数の割合が有意に増加していた。その脾臓細胞またはCD4陽性細胞を、新たなレシピエントマウスに静脈内投与し、そこへドナーマウスの心臓を移植すると、MSTは100日以上に延長した。このことから、当帰芍薬散は制御性T細胞を誘導することにより、移植拒絶反応を抑制することが明らかとなった。

次に、個々の生薬(論文では末を投与した)になっており、その時はヒト常用量の約25~30倍。もしエキスであれば、相当する投与量はさらに多くなる)を手術当日からレシピエントマウスの胃内に8日間連続強制経口投与し、MSTを求めたところ、茯苓、川芎、芍薬においてそれぞれ有意なMSTの延長が認められた。その3種の生薬のうち2種を合わせたとき、茯苓と芍薬、茯苓と川芎の組み合わせでは延長作用がみられなくなったが、芍薬と川芎を合わせたときにMSTが100日以上に有意に延長した。芍薬と川芎を同時に投与することにより30日間拒絶反応がみられなかったレシピエントマウスの脾臓細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、CD4陽性細胞中のFoxp3陽性細胞数とCD25陽性細胞数、CD25陽性細胞中のFoxp3陽性細胞数の割合が有意に増加し、その脾臓細胞を新たなレシピエントマウスに静脈内投与し、そこへドナーマウスの心臓を移植すると、MSTは33日に有意に延長した。しかし、両者の組み合わせで、それぞれ投与量を10分の1にした時は、MST延長作用がみられなくなった。このことから、当帰芍薬散の移植拒絶反応抑制作用、制御性T細胞誘導作用には、芍薬と川芎が大きく寄与していることが推測された。

金ら^{9, 10)}は、マウスにおける移植拒絶反応に対する当帰芍薬散の匂い成分の抑制作用について検討した。密閉したケージ内で、TSS(蒼朮配合)を水で沸騰させて蒸気を充満させ、前述した心臓移植マウスをケージに入れて匂い成分に曝露させた(曝露時間の記載はない)。この操作を連日行ったところ、水蒸気のみを曝露させたマウスでのMSTが8.5日だったのに対して、当帰芍薬散の匂いに曝露されたマウスでは48日と有意に生着が延長した。当帰芍薬散の蒸気に曝露して30日間拒絶反応がみられなかったレシピエントマウスの脾臓細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、CD4陽性細胞中のFoxp3陽性細胞数とCD25陽性細胞数の割合が有意に増加していた。さらにその脾臓細胞

胞またはCD4陽性細胞を、新たなレシピエントマウスに静脈内投与し、そこへドナーマウスの心臓を移植すると、MSTはそれぞれ100日以上、60日以上に延長した。各生薬を煎じた時の蒸気ではいずれもMSTの延長は認められず、また当帰芍薬散から一つ生薬を除いた一抜き処方では、6種類のどの生薬を一つ抜いた処方でも当帰芍薬散と同等の結果は得られなかった。このことから、当帰芍薬散の移植拒絶反応抑制作用、制御性T細胞誘導作用は、6種類すべての生薬の精油成分が作用していることが推測された。

薬物相互作用

Makino¹¹⁾らは、当帰芍薬散と抗不安薬であるエチゾラム間の薬物相互作用についてラットを用いて検討してい

る。ラットにエチゾラムを経口投与し、その3時間後までの血中濃度推移を測定した。エチゾラム経口投与の37、25、13、1時間前にTSS(白朮配合、ヒト常用量の約2倍量)を経口投与したとき、当帰芍薬散投与群とコントロール群との間でエチゾラムの血中濃度には差が認められなかったが、当帰芍薬散の過剰量(約20倍量)を経口投与したときには、エチゾラムの血中濃度が有意に低下していた。当帰芍薬散エキスの高分子画分には、エチゾラムを吸着する作用があった。このことから、当帰芍薬散は過剰量投与時にはエチゾラムを物理的に吸着してその吸収を遅延させる作用があるが、ヒト常用量ではその吸着は問題なく、通常使用時には当帰芍薬散とエチゾラム間では薬物動態学的な薬物相互作用は生じないことが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

		著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
各種 ストレス モデル	予測不能慢性 ストレス	Huangら ¹⁾	ICRマウス(♂) (20～25g、 <i>n</i> = 8)	熱水抽出エキス(白朮) 1.5、3.0g/kg/日 連続経口投与 (7日間or21日間)	レセルピン投与による眼瞼下垂の程度を有意に抑制 スクロース消費量の低下を有意に改善 脳内NA、DA含量と血清中SOD活性の低下を有意に回復
	慢性拘束 ストレス	Zhouら ²⁾	ICRマウス(♀) (約22g、 <i>n</i> = 8)	熱水抽出エキス(白朮) 0.625～2.5g/kg/日 連続経口投与(10日間)	体重と摂餌量および自発的運動量の減少とペントバルビ タール誘発睡眠時間の延長を用量依存的に有意に改善
肝障害モデル		王ら ³⁾	SDラット(♂) (220g、 <i>n</i> = 10)	50%EtOH抽出エキス(白朮) 8.6g/kg/日 連続経口投与(13週間)	血漿中ALT、AST、γ-GTP濃度とPTの増加および 尿量の低下を有意に改善
アレルギーモデル		Taharaら ⁴⁾	BALB/cマウス(♀) (6週齢、 <i>n</i> = 3)	TSS(蒼朮) 0.5、1.0g/kg 単回経口投与	二相性皮膚反応を有意に抑制
潰瘍性大腸炎モデル		Sreedharら ⁵⁾	C57BL/6Jマウス(♀) (週齢体重不明、 <i>n</i> = 6～8)	TSS(蒼朮) 1.0g/kg/日 連続経口投与(3日間)	体重減少および糞便の性状を有意に改善 アボトシス及び炎症関連タンパク質の増加を有意に改善 c-kit発現量の減少を有意に改善
移植拒絶反応モデル		白土 ⁶⁾	レシピエント：CBAマウス(♂)、 ドナー：C57BL/6マウス(♂) (8～12週齢、 <i>n</i> = 3～8)	TSS(蒼朮) 0.2、2.0g/kg/日 生薬エキス 2.0g/kg/日 連続経口投与(8日間)	心臓移植片のMSTを有意に延長、生薬単独で効果なし MLRにおいて細胞増殖の亢進を有意に減弱、IL-2、IL-6、 IFN-γも有意に低下 脾臓細胞のCD4 ⁺ 、CD25 ⁺ 中のFoxp3 ⁺ 細胞数を有意に増加 生薬では芍薬と川芎の組み合わせで同様の効果発現
		Zhangら ⁷⁾			
		Jinら ⁸⁾			
		金ら ^{9、10)}	レシピエント：CBAマウス(♂)、 ドナー：C57BL/6マウス(♂) (8～12週齢、 <i>n</i> = 7)	TSS(蒼朮) 11g/日 連日蒸気曝露	心臓移植片のMSTを有意に延長、生薬単独で効果なし 脾臓細胞のCD4 ⁺ 中のCD25 ⁺ 、Foxp3 ⁺ 細胞数を有意に増加 生薬単独や一味抜きでは当帰芍薬散と同等の効果なし
薬物相互作用		Makinoら ¹¹⁾	SDラット(♀) (8週齢、 <i>n</i> = 8)	TSS(白朮) 0.1、1.0g/kg/回 ETZ投与の37、25、13、 1時間前に経口投与	ヒト常用量ではエチゾラム(ETZ)血中濃度に影響なし、過剰 量投与では有意に低下

【参考文献】

- 1) Huang Z, et al.: Mechanistic study on the antidepressant-like effect of danggui-shaoyao-san, a Chinese herbal formula. eCAM 2012: 173565, 2012
- 2) Zhou K, et al.: Beneficial effect of Danggui-Shaoyao-San, a traditional Chinese medicine, on drowsiness induced by chronic restraint stress. Neurosci Lett 597: 26-31, 2015
- 3) 王成业, 等: 当归芍药散对肝硬化腹水大鼠的干预作用研究. 中国中药杂志 38(6): 871-874, 2013
- 4) Tahara E, et al.: Effect of kampo medicines on IgE-mediated biphasic cutaneous reaction in mice. J Trad Med 15(2): 100-108, 1998
- 5) Sreedhar R, et al.: Toki-shakuyaku-san, a Japanese kampo medicine, reduces colon inflammation in a mouse model of acute colitis. Int Immunopharmacol 29(2): 869-875, 2015.
- 6) 白土裕之: 当帰芍薬散によるマウス心臓移植片の生着延長効果と免疫制御細胞の誘導. 日東医誌 61(2): 169-179, 2010
- 7) Zhang Q, et al.: Induction of regulatory T cells and prolongation of survival of fully allogeneic cardiac grafts by administration of Tokishakuyaku-san in mice. Surgery 150(5): 923-933, 2011
- 8) Jin X, et al.: Combination of paeoniae radix and cnidii rhizoma prolonged survival of fully mismatched cardiac allografts and generated regulatory cells in mice. eCAM 2014: 841408, 2014
- 9) Jin X, et al.: The smell of Tokishakuyaku-san (TJ-23) induces generation of regulatory T cells and prolongation of survival of fully allogeneic cardiac grafts in mice. Transplant Proc 44: 1070-1072, 2012
- 10) 金相元 ほか: 当帰芍薬散(TJ-23)の匂いによるマウス移植片の生着延長効果について. Aroma Res 15(1): 57-59, 2014
- 11) Makino T, et al.: Pharmacokinetic interactions between Japanese traditional kampo medicine and modern medicine (IV): Effect of Kamisoyosan and Tokisyakuyakusan on the pharmacokinetics of etizolam in rats. Bio Pharm Bull 28(2): 280-284, 2005

六味丸

小児薬証直訣

組 成	地黄5～6, 山茱萸・山藥・沢瀉・牡丹皮・茯苓各3.0 (六味丸料として)
主 治	腎陰虚, 虚火上炎
効 能	滋陰補腎, 瀉火

プロフィール

本方は、宋代の銭乙の『小児薬証直訣』巻下に地黄圓という名称で記載されている処方であり、現在では、六味丸あるいは六味地黄丸と呼ばれる。本来は丸剤であるが、煎剤で用いられることも多い。また原典では熟地黄を用いることになっているが、日本では日局の乾ジオウを使用するのが一般的で、医療用漢方製剤も同様である。多くの加味方があり、杞菊地黄丸や麦味地黄丸などがよく知られている。

方 解

六味丸は、基本的には『金匱要略』の八味地黄丸から桂枝と附子を除いた処方である(上述のように、本来は熟地黄を用いる)。主薬の熟地黄は滋補腎陰、山茱萸は養肝益腎、山藥は滋腎補脾に働き、この3薬をあわせて腎精を補益し陰虚を滋補する。沢瀉は利水滲水、茯苓は健脾利水に働いて水湿を除き、牡丹皮は清熱涼血に働いて腎陰不足によって生じた内熱を瀉する。熟地黄・山茱萸・山藥の3薬(補に働く)と、沢瀉・茯苓・牡丹皮の3薬(瀉に働く)の働きを総称して三補三瀉という。

四診上の特徴

本方の使用目標に関する記載は少ない。一般的には、脈は細数、弦細数で、舌苔は少ない～無苔、紅～暗紅、腹力は中等度で臍下不仁をみるとされている。井上は本方の使用目標を下記のようにまとめている¹⁾。

1. 口渴・身体熱感・手足のほてり・のぼせ
2. 発汗過多・寝汗・尿の色が濃い
3. 顔色が悪い・眼の下にクマ・無月経・無排卵
4. 発育不良・知能の発達の遅れ
5. 頭がボーッとする・ふらつく・思考力減退
6. めまい感・耳鳴り・難聴
7. 腰や膝がだるく力がない・足腰の痛み
8. 夜間頻尿・排尿困難
9. 下腹の瘀血を思わせる抵抗

使用上の注意

地黄を含む処方であり、胃腸障害に注意を要する。

臨床応用

小児科疾患

『小児薬証直訣』には、「腎怯して失音し、顫開きて合せず、神不足し、目中白睛多く、面色晄白等を治する方」とあり、現代風に言えば、成長・発育の障害に適応がある。江戸時代には小児の発育障害に対する投与例があり、最近では、井上が低身長の子供に投与したところ、20cm身長が伸びたとの報告がある¹⁾。

石田は、8歳と7歳の兄弟の夜尿症に漢方治療を開始したが、十分な効果が得られなかったため、六味丸を追加したところ改善したと述べている²⁾。豊田も、痩せて色黒い8歳の男児の夜尿症に本方を用いた報告をしている³⁾。

梅村はネフローゼと思われる6歳の男児で、赤小豆湯が無効であったため六味丸料に変方したところ、その日から尿が大量に出て、数日のうちに浮腫が軽快した1例を報告している⁴⁾。

手塚は乳幼児の頃から喘息発作を繰り返し、骨格の発育不良や運動能力の低下、足のほてり、盗汗、食が細いなどがみられた7歳の女児に六味丸を投与したところ、柴朴湯や小青竜湯で抑えられなかった点滴を必要とする発作が1回のみになり、食欲も旺盛になり成長も年齢相当になったと報告している⁵⁾。

腎・泌尿器疾患

Haraは遊走腎に対する報告の中で、2例に六味丸を使用し、有効、著効であったと報告している⁶⁾。

石戸は、ほてり感を伴う前立腺肥大の症例に対して、六味丸を中心に黄連解毒湯や白虎加人参湯を併用して症状が安定した1例を⁷⁾、久米は腰痛を伴う症例に当初杞菊地黄丸を用い、その後六味丸エキスを長期に使用して軽快している1例を⁸⁾報告している。

古川は血液透析による除水を陰虚と考え、透析中のレストレスレッグ症候群に六味丸が奏効した2例を報告している⁹⁾。また、岡らは透析に伴う二次性副甲状腺機能亢進症に対し、ビタミンD₃パルス療法と六味丸併用で、1例はintact-PTHとALPの高値が改善し、1例はALP高値と骨所見が改善したと述べている¹⁰⁾。

呼吸器疾患

高橋らは肺結核や陳旧性肺結核の慢性消耗性呼吸器疾患8例に六味丸単独と2例の補中益気湯併用で加療したところ、単独例の5例と併用の2例で改善がみられたと報告している¹¹⁾。

齊藤らは、吸気性呼吸困難を自覚した肺MAC症の中年女性に本方を投与し、呼吸困難感と神経因性膀胱による排尿障害が改善した1例を報告している¹²⁾。

産婦人科領域

多久島は、更年期障害40例に対し加味逍遙散＋六味丸を、証に無関係に投与し、簡略更年期指数で評価したところ、4週で著効および有効例が31例となったと報告している¹³⁾。井上らは、閉経から2年以上経過した51歳から88歳の19例の老人性炎症患者に六味丸を投与したところ、2週間後に自覚症状は全例で軽減、もしくは消失し、4週間後の細胞診でも改善をみた報告している¹⁴⁾。

眼科・耳鼻咽喉科領域

半田は、眼科領域における六味丸・八味地黄丸・牛車腎気丸のまとめを発表し、眼精疲労や老人性白内障、視神経炎などに適応があると述べている¹⁵⁾。黒木は5年間に受診した乾燥性角結膜炎35例中33例が漢方治療で改善したが、六味丸は有意に使用頻度が高く15例に用いたと報告している¹⁶⁾。

耳鼻咽喉科領域では耳鳴、鼻炎などに応用されている。藤井は腎陰虚を有すると判断した高齢者の耳鳴、鼻閉感、ふらつき感で、六味丸の有効例を提示している¹⁷⁾。内菌は一年間に受診した耳鳴の患者243例を検討したところ、腎気丸類は比較的高齢者に使用していたと述べ、六味丸の有効であった58歳の女性例を呈示している¹⁸⁾。

精神科領域

尾崎らは、八味地黄丸の向精神作用の検討を踏まえ、主に神経症の患者12例の焦燥感を標的症状として六味丸を投与した。その結果、2週後と4週後で焦燥感(66.7%/91.7%)と意欲の低下(66.7%/83.3%)が有意に改善したが、八味地黄丸と異なり、抑うつ気分の改善は認められず、むしろ41.7%で軽度悪化した¹⁹⁾。

石川は『素問』で恐の病態が腎と関連することから、六味丸を用い有効であった神経症の7例を報告している。全例に腎虚の徴候(腰膝酸軟、臍下不仁、尺脈弱)と熱証があり、6例に気虚がみられたと述べている²⁰⁾。

千丈は、長期入院中の慢性期統合失調症患者12例に六味丸を投与し、その結果PANSSによる評価で改善5例、不変7例、悪化0例であったと述べている。特に2例は夕方から亜昏迷状態になり対応困難になっていたが、そのような状態はほとんどみられなくなったと報告している²¹⁾。

皮膚科領域

吉永らは、自家製六味丸を、問診で陰虚と診断した9例の皮膚疾患に投与して効果を検討している。それによると1例は脱落したが、慢性湿疹3例、酒皰様皮膚炎、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、亜急性痒疹各1例は有効で、慢性湿疹の1例がやや有効であった²²⁾。

紀らは、主婦湿疹の4例に対して六味丸を投与し内服翌日から軽快したと報告している²³⁾。

その他

今泉は、婦人科系疾患の術後の患者で顔や手掌足底のほてりを目標に使用したところ、約3ヵ月で症状が軽快したと報告している²⁴⁾。また仲原らは、真冬でも暑がって裸で寝る3歳の小児に六味丸を投与したところ、服を着て寝るようになったと述べている²⁵⁾。

江戸時代には舌痛症に用いており、近年は益田²⁶⁾と平田ら²⁷⁾の症例報告がある。また、口腔乾燥症や再発性アフタに用いられることもある。

【参考文献】

- 1) 井上淳子: 六味丸 漢方と診療 5(3): 200-206, 2014
- 2) 石田和之 ほか: 六味丸が著効した夜尿症の兄弟例. 日東医誌 60(6): 635-639, 2009
- 3) 豊田 一: 六味丸に関する知見と症例 漢方診療 2(5): 51-53, 1983
- 4) 梅村隆保: 六味腎気丸治験. 漢方と漢薬 7(10): 940-941, 1940
- 5) 手塚昭子: 腎陰虚証に対する六味丸の有効例. 漢方診療 2(2): 62-63, 1983
- 6) K. Hara: EFFECTS OF GINKI-GAN ON LUMBAGO ACCOMPANYING NEPHROPTOSIS. 福岡医師漢方研究会会報 14(1): 8-11, 1993
- 7) 石戸則孝: ほてり感を伴った前立腺肥大症に対するツムラ六味丸合方の著効例について. 第11回泌尿器科漢方研究会講演集 1: 45-48, 1994
- 8) 久米由美 ほか: 高齢者の2症例. 漢方の臨床 58(9): 1778-1785, 2011
- 9) 古川和美: 血液透析中のレストレスレッグ症候群に六味丸が著効を呈した2例. 日東医誌 66 suppl.: 279, 2015
- 10) 岡 良成 ほか: 二次性副甲状腺機能亢進症の治療における漢方方剤併用の試み. 第9回中国腎不全研究会/第16回中国CAPD研究会予稿集 30: 2000
- 11) 高橋好夫 ほか: 慢性消耗性呼吸器疾患に対する六味地黄丸及び補中益気湯の使用経験. 第9回国立病院療養所漢方シンポジウム抄録 67: 1990
- 12) 齊藤 均 ほか: 補腎剤で改善した吸気性呼吸困難の2症例. 日東医誌 62 suppl.: 231, 2011
- 13) 多久島康司: 更年期障害に対する加味逍遙散＋六味丸の有効性について. 日本更年期医学会雑誌 15 suppl.: 124, 2007
- 14) 井上滋夫 ほか: 六味丸の老人性炎症治療効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ XVII: 140-145, 2000
- 15) 半田喜久美: 眼科の症例(23). 東洋漢方 31(4): 5-13, 2008
- 16) 黒木 悟: 乾燥性角結膜炎に対する漢方治療. 漢方診療 12(9): 21-24, 1993
- 17) 藤井まゆみ: 高齢者の腎陰虚(六味丸で軽快した3例). 漢方の臨床 60(5): 821-826, 2013
- 18) 内菌明裕: 耳鳴患者に対する年齢別漢方方剤の有効性について. 第29回日本耳鼻咽喉科漢方研究会学術集会講演要旨集 10: 2013
- 19) 尾崎 哲 ほか: 八味地黄丸と六味丸の向精神作用の差異. 日東医誌 45(4): 957-968, 1995
- 20) 石川利博: 六味丸が有効であった神経症の7症例. 日東医誌 64(4): 234-242, 2013
- 21) 千丈雅徳: 慢性期精神分裂病者に対する六味丸の効果. 日東医誌 45(5): 102, 1995
- 22) 吉永和恵 ほか: 六味丸の皮膚疾患への臨床応用とその有効性について. 東京都衛生局学会誌 (91): 114-115, 1993
- 23) 紀 敦成 ほか: 手術室スタッフの手湿疹に対して漢方薬が奏効した4症例. 第54回日本麻酔科学会関西支部学術集会(3) 麻酔 58(8): 1065, 2009
- 24) 今泉 清: 「ほてり感」の漢方治療. 産婦人科漢方研究の歩みIV: 44-46, 1998
- 25) 仲原靖夫 ほか: 陰虚の臨床的意義. 第39回日本東洋医学会、九州支部学術総会抄録: 35, 2013
- 26) 益田龍彦: 専門科で難治性であったが、漢方エキス製剤ですみやかに症状改善した舌痛の2例. 第40回日本東洋医学会九州支部学術総会抄録: 17, 2014
- 27) 平田道彦 ほか: 漢方治療を試みた舌痛症の2例. 痛みと漢方 17: 38-42, 2007



2016年1月14日に開催された“クラシエ大阪漢方セミナー”では、大阪大学大学院 教授の片山一朗先生に座長をお務めいただき、「漢方によるケロイド・肥厚性瘢痕の治療」をテーマに、瘢痕形成とその抑制のメカニズム、柴苓湯の薬理作用と皮膚科および形成外科領域における臨床応用が報告された。柴苓湯の使用経験や試験成績を交えながら、講演内容をレポートする。

座長

大阪大学大学院医学系研究科 情報統合医学皮膚科学講座 教授 片山 一朗 先生

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－



第二協立病院 産婦人科 部長 莊園 へき子 先生

はじめに ー瘢痕形成のメカニズムー

肥厚性瘢痕が形成される要因は、線維芽細胞の過度な増殖と機能異常が主体と考えられている。

瘢痕形成には、多くの細胞の増殖抑制や組織線維化に関わる因子であるTGF- β が関与している。TGF- β のシグナル伝達は、細胞内の1型および2型受容体を介して、転写因子であるSmadタンパク質のリン酸化により、さまざまな細胞応答を惹起する。正常な組織修復ではTGF- β の産生が一過性に増加し、結合組織成長因子 (Connective tissue growth factor; CTGF) の発現が誘導される。しかし、障害刺激が繰り返されるとTGF- β が持続的に産生され、慢性の過剰産生の悪循環は組織の瘢痕化を招く。

肥厚性瘢痕の治療 ー柴苓湯の作用メカニズムー

肥厚性瘢痕の治療は外科的治療に加え、柴苓湯などの保存療法がおこなわれる。柴苓湯を2週間服用した健康成人女性の血清を、反復帝王切開時に切除した肥厚性瘢痕組織から分離培養した線維芽細胞に添加したところ、柴苓湯非服用時の血清添加時に比べ、線維芽細胞の増殖能が有意に低下した。

次に、柴苓湯のTGF- β 1刺激下での正常ヒト皮膚線維芽細胞の増殖能を検討したところ、柴苓湯は濃度依存性に細胞増殖能を抑制した。さらに、柴苓湯はTGF- β 1刺激下でのCTGF mRNA発現量を抑制し、Smad2/3のリン酸化とそれに続くフィブロネクチンの産生を抑制した。以上の結

果から、瘢痕形成のメカニズムと柴苓湯の薬理作用が明らかとなった(図1)。

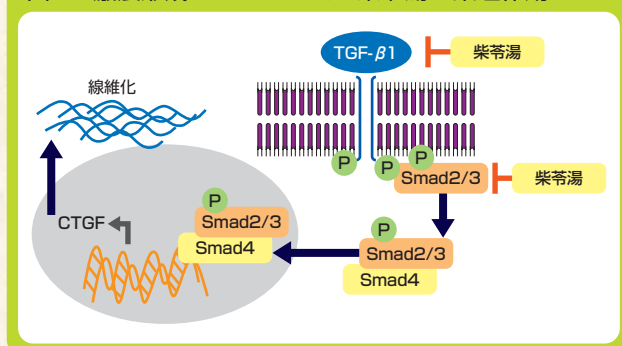
帝王切開後肥厚性瘢痕に対する柴苓湯の臨床応用

前回の帝王切開で創部が肥厚性瘢痕となった患者に、帝王切開の翌日から柴苓湯を約3ヵ月間投与したところ、8割以上の患者で柴苓湯を投与しなかった前回より赤みや痛みが軽減し、患者満足度が高かった。

まとめ

柴苓湯の線維芽細胞増殖抑制効果のメカニズムの一端が明らかとなった。本検討の結果は、術後患者の肥厚性瘢痕形成抑制に対する柴苓湯の効果に関する従来の臨床報告を支持するものであった。

図1 瘢痕形成のメカニズムと柴苓湯の薬理作用



痤瘡癍痕に対する漢方療法の臨床的検討



ほう皮フ科クリニック 院長 許 郁江 先生

はじめに – 癍痕を残さないことが治療のゴール –

尋常性痤瘡患者のQOLは低く、特に感情面で強く阻害されている。一方で患者の多くは自己流に対処するため、治療のタイミングは遅れる傾向にある。痤瘡は、たとえ浅い炎症からでも癍痕ができるため、癍痕形成の予防には発症早期からの治療が必要であり、皮膚科医は癍痕を残さないことを治療のゴールに、早期からの積極的な介入と適切な外用/内服療法などの施行が必要である。

本邦の痤瘡治療は、近年新たな治療薬の登場により大きく進歩したが、これらの治療薬でも十分な効果が得られない場合には、柴苓湯の使用も考慮し、患者QOLの改善を図ることが求められる。

尋常性痤瘡の発症機序 – 4大要因と治療方法 –

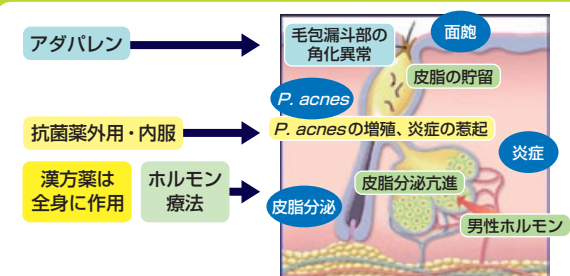
尋常性痤瘡の発症は毛包漏斗部の角化異常に始まり、ホルモンの影響などにより皮脂が過剰に分泌・貯留することで毛包の微小環境が変化し、アクネ菌 (*P.acnes*) が定着して炎症を惹起する。

このように痤瘡の発症要因は面皰・皮脂分泌・*P.acnes*・炎症であり、その治療は図2に示すとおりである。しかし、これらの治療で効果不十分の場合は、次の手段として内因性ステロイドホルモン誘導作用などの薬理作用を有し、手術後や熱傷・外傷によるケロイド・肥厚性癍痕に対する有効性が報告されている柴苓湯を使用する。

尋常性痤瘡に対する柴苓湯の臨床効果

柴苓湯の尋常性痤瘡に対する臨床効果を検討した。尋常性

図2 痤瘡の発症機序に対応した4大要因と治療



痤瘡で痤瘡癍痕があり、治療を希望した10例にクラシエ柴苓湯エキス細粒 (KB-114、8.1g/日・分2) を投与し、投与前および8~12週後に痤瘡癍痕の他覚所見、痤瘡癍痕および痤瘡の重症度 (SCAR-S) を観察し、スコアで評価した。

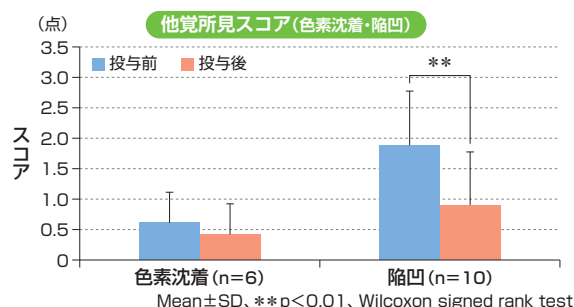
痤瘡癍痕の他覚所見は陥凹においてスコアの有意な改善が認められた。痤瘡癍痕の重症度は10例中9例に1段階の改善が認められ、スコアの平均値も有意に改善した。さらに、痤瘡の重症度は、治療前は重症5例、中等症2例、軽症3例であったが、柴苓湯の投与後では全例が1段階の改善を示し、投与前後において有意差 ($p < 0.05$) を認めた (図3)。

10例中9例は、痤瘡の治療および再発防止のためアダパレンやクリンダマイシンリン酸エステルを併用したが、痤瘡癍痕に対する治療歴を有する症例は2例のみであり、陥凹および痤瘡癍痕の重症度の改善は柴苓湯による効果と考えられた。

まとめ

本検討の結果から、痤瘡に対して従来の治療を継続し痤瘡癍痕の形成を予防すること、形成された痤瘡癍痕に対しては早期に柴苓湯による治療介入を行うことで、より良好な治療結果を得られる可能性が示唆された。

図3 尋常性痤瘡に対する柴苓湯の臨床効果



色素沈着、隆起、陥凹について4段階 (0: 目立たない、1: 症状が少しある、2: 症状あり、3: 症状が強い) で評価した。陥凹においてスコアの有意 ($p < 0.01$) な改善を認め、4例は「目立たない」となった。隆起は2例のみで、スコアは投与前1→投与後0と投与前2→投与後1であった。

痤瘡癍痕の重症度 (SCAR-S)

	投与前	投与後	
5	●	●	5
4	●	●	4
3	●	●	3
2	●	●	2
1	●	●	1
0	●	●	0

● 1段階改善 ● 不変
** $p < 0.01$, Wilcoxon signed rank test
10例中9例に1段階の改善が認められ、スコアの平均値は投与前 2.4 ± 1.2 、投与後 1.5 ± 1.1 と有意 ($p < 0.01$) な改善を認めた。

ケロイド・肥厚性瘢痕は完治する！ －発症機序から、柴苓湯を含めた最新治療まで－



日本医科大学 形成外科学教室 主任教授 **小川 令** 先生

はじめに

日常診療で、ケロイド・肥厚性瘢痕を診る機会は少ないが、これらは完治が可能な疾患である。本講演では、瘢痕拘縮・ケロイド・肥厚性瘢痕の形成メカニズムと、手術・放射線・漢方薬などの治療法について紹介する。

ケロイド・肥厚性瘢痕の形成メカニズム

ケロイド・肥厚性瘢痕の病理組織所見を見ると、表皮および真皮乳頭層はほぼ正常だが、真皮網状層に異常所見が確認される。好発部位は、張力がかかり特に伸長される可動部位の前胸部、上腕－肩甲部と恥骨上部に多い。そこでわれわれは、張力とケロイド・肥厚性瘢痕との関係を、皮膚を伸展するコンピューターシミュレーションで検討したところ(図4)、日々の動きや運動による力学的な負荷がかかることで常に炎症が持続しているという仮説に至った。

ケロイドには人種差など体質が関与することも知られていることから、われわれは、体質がケロイド・肥厚性瘢痕の形成に及ぼす影響を、重症例について解析してきた。その結果、重症例に共通する因子として「高血圧」が見いだされ、ケロイドを有する患者が高血圧に罹患した場合にケロイドは急速に重症化することが明らかとなった。さらにわれわれは、高血圧に罹患すると血管内皮機能が低下し、血管から炎症性物質が漏出することでケロイドになりやすいのではないかと考えている。また、IL-6などの炎症性サイトカインの増加もケロイドの悪化因子であることを確認している。

その他のリスク因子として性ホルモンがあげられる。

妊娠中ではエストロゲンの血管拡張作用により炎症が増強されることでケロイドは悪化するが、偽閉経治療によって症状が改善することから、女性ホルモンがケロイドに悪影響を及ぼしていることがわかる。同様に若年女性においても、手術後のケロイド・肥厚性瘢痕のリスクが非常に高い。一方、男性は女性ホルモンによるリスクは少ないものの、テストステロンが血管拡張作用を有するため、女性と同様に思春期からリスクが非常に高くなる。その他、一塩基多型(Single Nucleotide Polymorphisms: SNPs)なども悪化因子として考えられている。

ケロイド・肥厚性瘢痕の重症度を規定する因子

ケロイド・肥厚性瘢痕の重症度を規定するものは、「体質」と「局所因子」のバランスであり、あらゆる表現型・重症度が2つの因子のバランスで規定されると考えている(図5)。

したがって、治療においては、それぞれの患者がスペクトラム上のどこに位置しているかを考慮することが重要である。

ケロイド・肥厚性瘢痕の治療

ケロイドは、局所・真皮の網状層で持続する慢性炎症であり、その治療は「消火作業」に例えられるが、繰り返される伸展刺激は“火に油を注ぐ”状態となる。治療法には、手術、放射線治療、Nd:YAGレーザー、ステロイド、トラニラスト、柴苓湯、テープ、ジェルシートなどの選択肢がある。柴苓湯やトラニラストだけでは消火はできないが、火災の発生を予防する手段と考えるとよい。

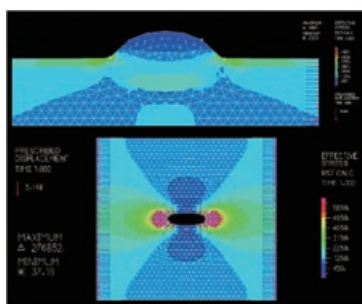
〈手術療法〉

真皮の網状層の炎症部分に伸展刺激が加わることがないように、より深層部分で減張することが手術に共通する戦略である。深筋膜を意識しながら筋膜同士をしっかりと縫合することで真皮の網状層に張力がかからず、皮膚の縫合前に自然に創縁が密着する状態を作り、この状態で最小限に真皮を縫合し、表面の縫合後にテープでしっかり固定する(図6)。関節などの部位では深部での縫合が困難なため、張力を分散するためのZ形成術を施行する。

〈放射線治療〉

小さな瘡瘍のような傷が全てケロイドとなるような体質の

図4 ケロイドにかかる力の
コンピューターシミュレーション



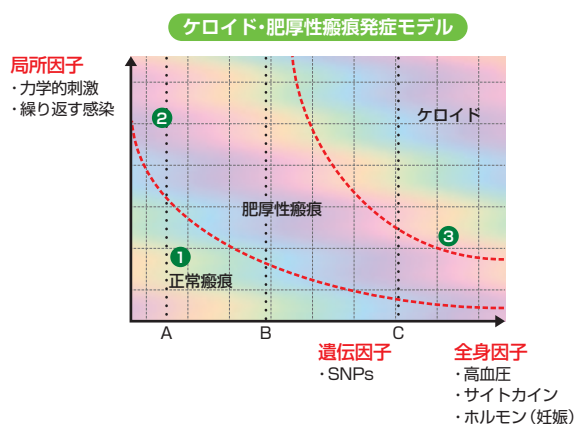
Akaishi S, Akimoto M, Ogawa R, et al.: Ann Plast Surg. 60: 445-451, 2008

患者では、手術のみでは治療困難なため術後の放射線治療の併用が必要である。現在われわれは、Brachytherapy (小線源治療) を施行している。汎用されている β 線は遠隔照射のため、創部全体への均一な照射が困難であったが、小線源ではそれが可能なため、より再発の防止に有効と考えている。

先に述べた手術後に放射線を照射することで、大半の部位のケロイドが治療可能となった。また、手術困難例に放射線単独治療を施行したところ、炎症は経時的に治まり、その後に痛みや痒みも消失した症例も経験していることから、放射線による単独治療も有用である。

なお、小児に対する放射線治療は、成人に比して発がんリスクが高いため、18歳以下の症例には施行していない。

図5 ケロイド・肥厚性瘢痕の患者はスペクトラム状に分布している



① 皮膚癌（有棘細胞癌）の局所皮弁による再建（77歳 男性）



② 足関節部分の熱傷（12歳 女児）

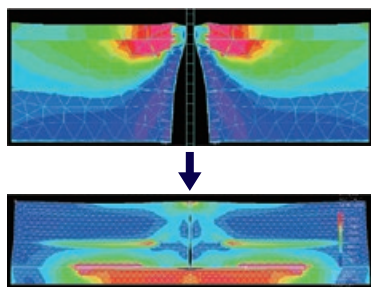


③ 高血圧合併、全身の傷から肥厚性瘢痕・ケロイドが発生している患者



図6 手術の基本的な考え方

深いところで力を受けて、皮膚に力がかからないようにする



〈副腎皮質ホルモン剤（注射・軟膏・テープ）による治療〉

このような放射線の単独治療の他、放射線治療が適応外の小児の場合、副腎皮質ホルモン剤の注射、軟膏やテープによる治療を施行し、その効果を確認している。テープ剤を成人例に用いると接触皮膚炎を生じるが、小児は皮脂分泌量が少ない、あるいは皮膚がうすいため副腎皮膚ホルモンの効果が強くなるためか、接触皮膚炎を生じることは少ない。

ケロイドの内服・外用療法 — 柴苓湯の効果 —

治療の選択肢には、ヘパリン類似物質の外用と柴苓湯やトラニラストの内服がある。

柴苓湯は内因性副腎皮質ホルモンの誘導作用を有しており、炎症性皮膚疾患に有効であるとの報告があることから、ケロイドに対してもその有用性が示唆されている。

今回、柴苓湯を1年以上にわたり内服した症例を検討した結果、全症例で自覚症状・他覚所見ともに改善した。特に自覚症状の改善に有用であり、一つひとつはそれほど症状が強くないが、全身に多発している症例に特によいという印象を得た。Nd:YAGレーザーとの併用例では、炎症が1年間で確実に減少している（図7）。

まとめ

傷跡のリスクは先に述べたスペクトラム（図5）で考えることが重要である。そして、ケロイド・肥厚性瘢痕は完治できることを念頭に治療に臨んでいただきたい。

治療法には種々の選択肢があるが、手術療法や放射線治療だけでなく、柴苓湯を含めた選択肢を適材適所で用いることで、ケロイド・肥厚性瘢痕は完全に制御できると考えている。

図7 柴苓湯によるケロイドの炎症抑制効果

対象と方法

非手術療法を選択した10症例（平均36.8歳）
前胸部5例、肩甲部3例、上腕2例

柴苓湯8.1g/日・分3 1年以上内服を継続

併用療法
・Nd:YAGレーザー
・フルドロキシコルチドテープ
・トリウムシノロン局注（5mg/1回）
・シリコーンジェルシート

評価法 ● JSW scar scale 2011

結果 ● 治療開始時平均スコア 9.6点

● 内服終了時平均スコア 4.6点 ● 副作用はなかった

柴苓湯+Nd:YAGレーザー治療の一例

左肩 【治療前】 【内服開始1年】 【内服開始4年】



右肩



スポンサードセミナー1

〈第23回 東洋医学シンポジウム〉
漢方エキス製剤の上手な使い方
— 困ったときの この一手 —

日時 2016年**6月4日**(土) 9:00~11:00

会場 **第3会場** (サンポートホール高松 5F 第2小ホール)
高松市サンポート2-1 高松シンボルタワー・ホール棟2F TEL:087-825-5000

オーガナイザー 東京女子医科大学東洋医学研究所 **木村 容子** 先生

シンポジスト

つくばセントラル病院 産婦人科	岡村 麻子 先生
大阪・わたなべ皮フ科・形成外科	渡辺 奈津 先生
愛知・広瀬クリニック (小児科)	木許 泉 先生
香川・桑島内科医院	桑島 靖子 先生
倉敷中央病院 精神科	原田 智子 先生
東京・成城漢方内科クリニック	盛岡 頼子 先生

ランチンセミナー5

漢方の美しさ(二) ~証の進行と対薬、三連薬~

日時 2016年**6月5日**(日) 12:30~13:30

会場 **第3会場** (サンポートホール高松 5F 第2小ホール)

座長 医療法人東洋堂土方医院 **土方 康世** 先生

演者 長野県厚生農業協同組合連合会 佐久総合病院 内科 **松橋 和彦** 先生

柴苓湯併用により35歳以上妊娠率は上昇するのか？

独立行政法人 地域医療機能推進機構 埼玉メディカルセンター 産婦人科 (埼玉県)
谷垣 礼子、前原 真理、柳本 茂久、金田 佳史、伊藤 仁彦

不妊外来を受診する年齢が年々上昇しているのは周知の事実であり、不妊治療界の高齢と言われた35歳以上は、もはや「ふつう」となりつつある。

35歳以上の最も多い不妊原因は、卵巣の加齢による女性ホルモンの分泌低下、および卵の質の低下にある。卵胞発育の悪い患者に対しクロミフェンクエン酸塩を投与することもあるが、その副作用により子宮内膜が菲薄化し、より一層妊娠から遠ざかるジレンマに悩むことがある。今回、通院中の不妊症患者に柴苓湯を投与し、妊娠率および子宮内膜に対する影響を検討した。

Keywords 柴苓湯、35歳以上妊娠、妊娠率

緒言

不妊外来を受診する年齢が年々上昇しているのは周知の事実である。女性の社会進出を後押しする政府の政策もあり、40歳を超えて不妊外来を受診する患者はまれではなくなった。不妊治療界の高齢と言われた35歳以上は、もはや『ふつう』となりつつある。

妊娠率は、年齢とともに低下するのは明らかであり、たとえ妊娠しても流産率は高く、挙児までの道のりが厳しい状況であることは以前と変わりはない。閉経年齢も45～55歳に女性の8割が閉経するといわれており、それは以前と変化はない。仕事も一段落し、経済的にも社会的にも充実し、様々な事情で35歳以降に不妊外来へ来院される。体外受精に望みを託している患者も多いが、そもそも卵管障害のために開発された技術なので、実際の治療には限界がある。そのような状況に対応するため、不妊治療を担当する医師は、様々な知恵と工夫を凝らし、少しでも妊娠、挙児を求める女性の願いをかなえるべく日夜努力している。

卵子の加齢性変化に対する試みは、これまでも様々な方法で行われてきた。その一つとして漢方を併用されている医師も多い。以前より当帰芍薬散や桂枝茯苓丸、温経湯などは、子宮や全身の血流改善により妊娠に対する有効性およびそのメカニズムに対する研究が報告されている^{1,2)}。一方、柴苓湯は精神的ストレスによる自律神経調整作用や利尿作用(水分代謝の調整作用)を持つ漢方である。内因性ステロイド増強作用があり、自己免疫性不育症領域で主に

使用されてきた。近年、多嚢胞性卵巣症候群 (Polycystic Ovary Syndrome: PCOS) の治療に用いられるクロミフェンクエン酸塩 (CC) による最大の副作用である子宮内膜の菲薄化に効果があるとの報告がある³⁾。35歳以上の最も多い不妊原因は、卵管因子ではなく卵巣の加齢による女性ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)の分泌低下および卵の質の低下にある。卵胞発育の悪い35歳以上の患者に対し、クロミフェンクエン酸塩を投与することもあるが、その副作用によって、内膜が菲薄化し、より一層妊娠から遠ざかるジレンマに悩むことも多い。

今回、われわれは当院通院中の不妊症患者に柴苓湯を投与し、その妊娠率および子宮内膜に対する影響を検討したので報告する。

対象と方法

対象症例は、当院に通院された不妊症患者38例である。平均年齢 37.8 ± 3.7 歳。PCOSの診断でクロミフェンクエン酸塩(クロミッド®)1日1錠50mg 5日間内服した25例うち柴苓湯8.1g/日(分2)連日内服群15例、柴苓湯非内服群10例、および原因不明不妊症のうち柴苓湯8.1g/日(分2)連日内服した群13例である。柴苓湯についてインフォームドコンセントを行い、同意を得た患者を対象とした。

なお、柴苓湯内服群はトコフェロール酢酸エステル(ユベラ®)1.5g/日(分3)およびアスコルビン酸・パントテン酸カルシウム(シナール®)3g/日(分3)を併用服用している。

結 果

クロミフェンクエン酸塩内服者全体(25例)の妊娠率は32.0%、妊娠した症例の平均年齢 36.9 ± 3.2 歳、流産率は15.4%であった。クロミフェンクエン酸塩内服群のなかで柴苓湯内服群の妊娠率は40.0%、柴苓湯非内服群の妊娠率は20.0%であった。

柴苓湯内服者全体(28例)の妊娠率は39.3%、35歳以上の妊娠率は30.0%であった。柴苓湯内服期間は、平均 3.9 ± 2.7 ヵ月、妊娠症例の柴苓湯内服期間は平均 4.4 ± 2.8 ヵ月であった。

考 察

クロミフェンクエン酸塩は、PCOSの患者の治療薬として頻用される薬物である。PCOSにみられる多卵胞の成長を抑え、単一卵胞の成長を促進し、保険適用もあるため、第一選択薬として頻用されている。しかし、一方で子宮内膜の菲薄化などの作用により、着床障害の一因ともなる。また、クロミフェンクエン酸塩による排卵誘発治療により、排卵期に血中プロゲステロンの早期上昇が起こり、それにより胚の質が低下し着床率・妊娠率が低下する可能性なども報告されている⁴⁾。今回柴苓湯を内服していない周期に内膜菲薄化傾向のある症例のうち、妊娠した2症例では、柴苓湯を内服した周期で十分な内膜厚が得られており、他にも同様な報告がされている³⁾。また、クロミフェンクエン酸塩内服群で、柴苓湯内服群における妊娠率が非内服群よりも高値であった。クロミフェンクエン酸塩と柴苓湯の関係についてはまだ研究段階だが、両者を併用するのは有効であると考えられた。

クロミフェンクエン酸塩の内膜菲薄化作用を回避するため、アロマターゼ阻害剤を使用し、妊娠する例も多い。しかし、この薬剤は、乳がんの治療薬として開発された薬剤で、不妊治療としての保険適用がなく、患者へのさらなる負担ともなり、患者へのインフォームドコンセントにも苦慮することがしばしばある。近年、柴苓湯に、クロミフェンクエン酸塩抵抗例での排卵や単一卵胞の発育傾向が報告されている⁵⁾。アロマターゼ阻害作用が認められたとの報告もあり⁶⁾、柴苓湯は、不妊症患者への負担軽減になることも期待される。

社会への女性の進出とともに、35歳以上不妊治療患者は増え続けるばかりである。

加齢による妊孕性低下の原因は、表に示した通りである。この中で、形態学的異常については、手術療法や体外受精など医師の介入により治療ができる可能性が高い。しかし、間脳・下垂体系の老化による排卵機構の障害、卵巣の加齢による変化、子宮内膜の胚受容性低下に対しては、現在研究段階であり、妊孕性を大きく下げている主な原因である。

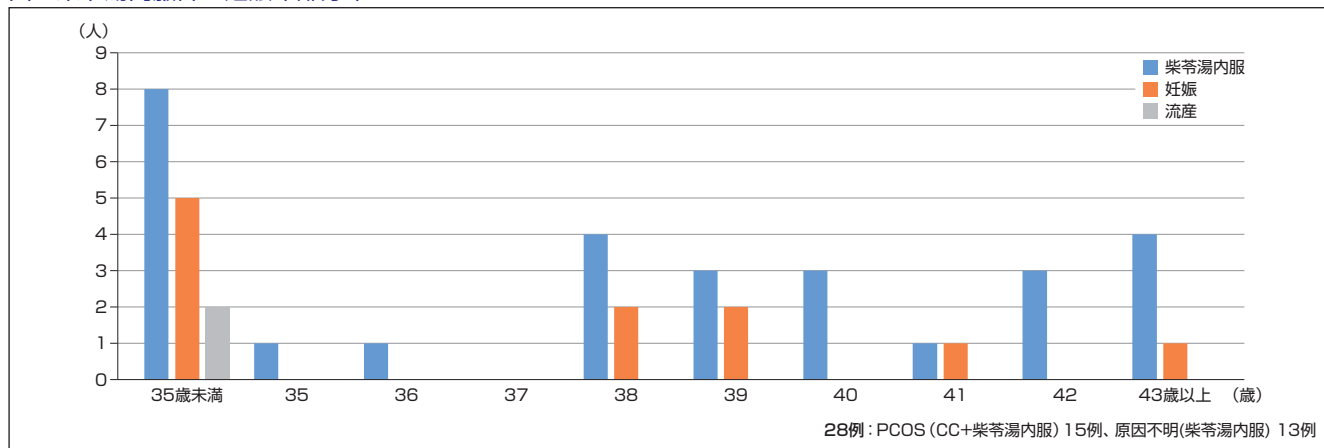
年齢とともに妊娠率は低下し、体外受精においても37歳を境に妊娠率が急激に低下するといわれている⁷⁾。日本生殖医学会によると生殖補助医療(ART)での35歳妊娠率は23.4%で、40歳では13.6%であるが、生産率では35歳で17.3%、40歳では8.1%である(2012年)。加齢により、流産率が上昇し生産児を得る率は低下する。これには、加齢による顆粒膜機能の低下、特にステロイド産生能の低下や子宮内膜の胚受容性低下に起因する可能性が示唆されている⁸⁾。柴苓湯の流産予防効果については以前より知られており、柴苓湯に含まれる人參、茯苓などが流産予防で用いられるヘパリンと同様の抗凝固作用を示すことを報告している⁹⁾。また柴苓湯には非自己の移植片である胎児の拒絶を抑制するblocking factor産生を促進する免疫賦活作用があると推測されている。近年では子宮内膜で産生されるLIF(Leukemia inhibitory factor)発現や胎児母体境界面におけるTh1/Th2免疫バランスが着床成立のために重要であることがわかっている¹⁰⁾。柴苓湯は、Th1サイトカイン分泌を増加させるが、Th2サイトカイン分泌に変化を与えないために相対的に液性免疫を下げることで、結果的に自己抗体産生を抑制するといわれている¹¹⁾。また、構成生薬である甘草が、肝におけるコルチコステロンの代謝を抑制し、ステロイドを増強するなどの報告がある¹²⁾。このように、流産、着床に関する柴苓湯の有効性については数多くの研究報告がある。今回の検討では、柴苓湯の内服により、35歳以上の妊娠率は30%と一般的な体外受精での35歳妊娠率25%と比較しても高く、流産は35歳以上の症例ではみられなかった(図)。35歳以上不妊症患者において、柴苓湯の流産予防や着床促進作

表 加齢による妊孕性低下の原因(女性因子)

1	形態学的異常のリスクの増大(卵管炎、子宮筋腫、子宮内膜症)
2	間脳・下垂体系の老化による排卵機構の障害
3	卵巣の加齢による変化 1) 卵の質の低下 2) 顆粒膜細胞の機能低下 3) 卵の染色体異常の増加
4	子宮内膜の胚受容性低下

小池浩司「日本産婦人科学会誌」52巻9号より抜粋

図 柴苓湯内服群の妊娠年齢分布



用は有効である可能性が示唆された。

また、不妊治療に通院する35歳以上の患者は、なかなか達成できない希望と、先が見えない将来、仕事との狭間で思い苦しみ、不安との葛藤の中で精神的不安定になっていく患者も少なくない。不妊症の「証」については、約65%が虚証であり実証は10%に満たなかったとの報告がある¹³⁾。35歳以上の不妊症患者においては、多くは虚証であるように思われる。気血水異常では、気虚が32%、気滯が37%、血虚が61%との報告がある¹³⁾。腹診でも「肝鬱気滯」「瘀血」「水毒」の病態が多くを占めており、柴胡剤や駆瘀血剤が選択される。今回、妊娠症例での柴苓湯投与期間は平均4.4ヵ月であったが、1～8ヵ月と一定しなかったことより、投与積算量と妊娠には因果関係はなく「証」を見極めることが大切であると思われた。

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合方である。少陽病変に対して、柴胡は少陽の部位の気機を通暢すると共に少陽半表半裏の邪を外に透解し、黄芩は少陽の鬱熱および鬱変した胆火を清し、半夏と生姜は和胃降逆し、人参・甘草・生姜は補中益気し、邪気を外達させるのを助けるとされる¹⁴⁾。不妊症患者にみられる肝鬱気滯へは、柴胡が疏肝解鬱し、黄芩は胆熱を清し、気機をめぐらせ、半夏と生姜が和胃降逆し、人参・甘草・生姜は補脾し、肝気横逆に対応すると思われる。長期間にわたることも少なくない不妊治療では、ストレスを抱えていない患者はいない。西洋医学的治療の限界を、東洋医学の治療と併せて行えるのも日本独特の不妊治療の効用であると思われる。

柴苓湯の有用性を検証するには、さらに今後の基礎および臨床研究が望まれる。漢方は、大きな副作用が少ない分、症状に対する効果が分かりにくいとか、長期に服用しなければ効果が出ないといまだに思っている患者も多い。

私の臨床経験上、服用に対する効果発現は、あながち長期服用でしか得られないとは思わない。妊娠までの限られたリミットの中で、最大限の効果を求める不妊治療患者は、これからも増え続けるだろう。柴苓湯は、35歳以上で妊娠に至らなかった患者への一助となることが期待される。

【参考文献】

- 1) 柴原直利: 不妊と漢方. 産婦人科治療 102: 775-780, 2011
- 2) 西村 甲: 漢方羅針盤22 月経異常. Clin Mag 476: 47-50, 2009
- 3) 森山俊武: 柴苓湯を併用することにより妊娠し得た4症例. phil漢方 No.48: 3-5, 2014
- 4) 苛原 稔 ほか: 着床障害からみた不妊症、不育症内分泌環境. 産婦人科治療 76: 220-223, 1998
- 5) Okamoto M et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 9: 191-195, 2010
- 6) 道原成和 ほか: 柴苓湯の多嚢胞性卵巣症候群に対する作用機序の検討. phil漢方 No.36: 26-28, 2011
- 7) 小池浩司: 高齢不妊夫人の問題点② 卵巣機能不全. 日本産科婦人科学会雑誌 52: N278-281, 2000
- 8) Pellicer A et al.: Effects of aging on the female reproductive system. Hum Reprod. 10: 77-83, 1995
- 9) Matsuda H et al.: Pharmacological study on Panax ginseng C. A. Meyer. III. Effects of red ginseng on experimental disseminated intravascular coagulation. (2) Effects of ginsenosides on the blood coagulative and fibrinolytic systems. Chem Pharm Bull 34: 1153-1157, 1986
- 10) 堀田裕之 ほか: 着床および妊娠維持におけるサイトカインの役割. 産業医科大学雑誌. 29: 291-302, 2007
- 11) Fujii T et al: Theoretical basis for herbal medicines, Tokishakuyaku-san and Sairei-to, in the treatment of autoimmunity-related recurrent abortion by correcting T helper-1/T helper-2 balance. Am J Reprod Immunol 44: 342-346, 2000
- 12) 熊谷 朗 ほか: 甘草の生化学—特にグリチルリチン・グリチルレチン酸の作用機序について. 現代東洋医学 2: 38-45, 1981
- 13) 村田高明: 不妊症と漢方. 産婦人科治療 58: 693-702, 1989
- 14) 室賀一宏 ほか: 柴苓湯. phil漢方 No.48: 12-13, 2014

高齢者集合住宅における高齢者の 排便コントロールの重要性および痔や腰痛、 認知症を伴う便秘症例への漢方加療

日本調剤株式会社（東京都）薬剤師 鈴木 秀実

高齢者介護施設においては、患者の生活の質（QOL）を高めるために食事・排泄・睡眠は非常に重要である。認知症を伴う場合には、食事が減少し嚥下能力も低下して排便コントロールが困難となる。そこで、現在汎用されている酸化マグネシウム製剤等に代わり、排便コントロールが可能な薬剤として乙字湯による漢方治療を導入したところ、便秘や下痢が改善し、患者のADLが向上した。これまでの薬物療法にくわえて、漢方療法という治療の選択肢を持つことが高齢者のQOL向上につながると考えられた。

Keywords 乙字湯、排便コントロール、高齢者、介護

はじめに

高齢者が入居する集合住宅や介護施設（以下、施設）では、患者QOLの向上のために、食事・排泄・睡眠は非常に重要である。認知症を伴うと、食事量の減少に加えて嚥下能力も低下し、排便のコントロールが困難となる。

夜間の排泄は、患者の睡眠を妨げ昼夜逆転を引き起こすだけでなく、排泄を無理に一人で行おうとすることによる転倒のリスクも増加する。施設における夜間の入居者の見守りは少人数で対応しているのが現状であり、トイレ介助における転倒のリスクは、患者本人のみならず施設における対応も大きな課題となる。

また、高齢者は基礎疾患に腰痛や冷え、血流循環不良等を伴うことが多いため、現在汎用されている酸化マグネシウム製剤やピコスルファートナトリウム水和物製剤（ラキソベロン®）、センノシド製剤（プルゼニド®）等は、わずかな用量の加減で下痢や脱水症状をきたす、血圧が急激に低下する、お腹がゴロゴロする、食欲が減退する、などの訴えが多く聞かれ、用量調節が看護師や介護士の大きな負担となっている。

そこで、日常の臨床現場において使用しやすく、排便のコントロールが可能な治療法として乙字湯による漢方治療を考えた。

対象と方法

施設の看護師と相談し、痔を併発している便秘症の患者

や、薬物療法だけでは排便コントロールが困難な患者をピックアップした。

事前に訪問医へは乙字湯のエビデンスに関する資料を渡し、施設からの希望として橋渡しをした。

漢方エキス製剤の多くは、1日3回、食前服用だが、クラシエ乙字湯（KB-3）は1日2回服用であることから、服薬コンプライアンスも良好である。しかも開口が困難な高齢者にも飲みやすく工夫されており、薬包の角に薬が残りにくいスティックタイプであることから、施設に対しても説得しやすく、スムーズに導入できた。

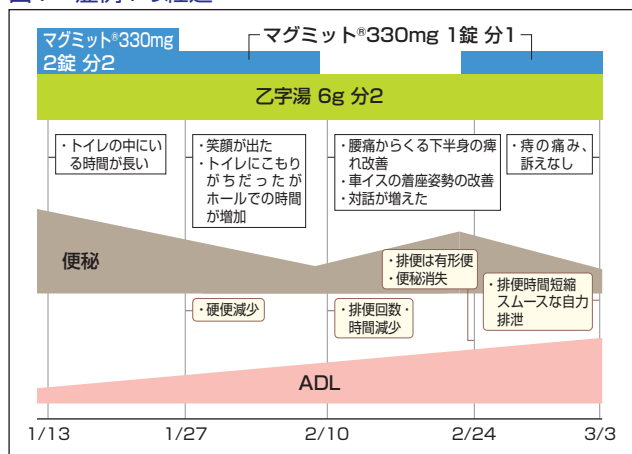
症例1（図1）

【痔併発の症例（92歳女性・腰部脊柱管狭窄症）】

肛門から内痔核が突出していたが、本人がポステリザン®軟膏の使用を拒否していた。自力でトイレに行くことはできるが、便秘（硬便）と痔のために排便時間は長い。トイレに終日座り込むことも多く、車イスの着座にも痛みを感じている。

X年1月13日から、酸化マグネシウム製剤（マグミット®）に乙字湯（6g 分2）の併用を開始した。2週間後（1/27）には硬便は改善し、さらに4週間後（2/10）には便通が改善して、ADLの向上も明らかであった。6週間後（2/24）に排便困難が出現したため、マグミット®を再開したが、8週間後（3/3）には、排便時間の短縮と自力排泄もスムーズであり、痔の痛みに関する訴えもなくなった。

図1 症例1の経過



症例2

【排便コントロール困難の症例(89歳女性・認知症/高血圧)】

高齢で食事や水分がなかなか摂れず、食事量にもムラがある。以前にラキソベロン®の服用で脱水症状と血圧低下により入院した経験がある。日中の意識レベルは朦朧としており活動量も少ない。

X年1月27日から乙字湯(3g 分1朝食後)の服用を開始したところ、服用後早期に便秘は解消し、脱水症状も出現せず、下剤は不要となった。

排便コントロールが良好となり、その後も時折意識がはっきりすることが多くなった。食事は全介助で水分摂取量にムラはあるが、便秘をきたすことなく下剤を使用せずに過ごしている。

症例3 (図2)

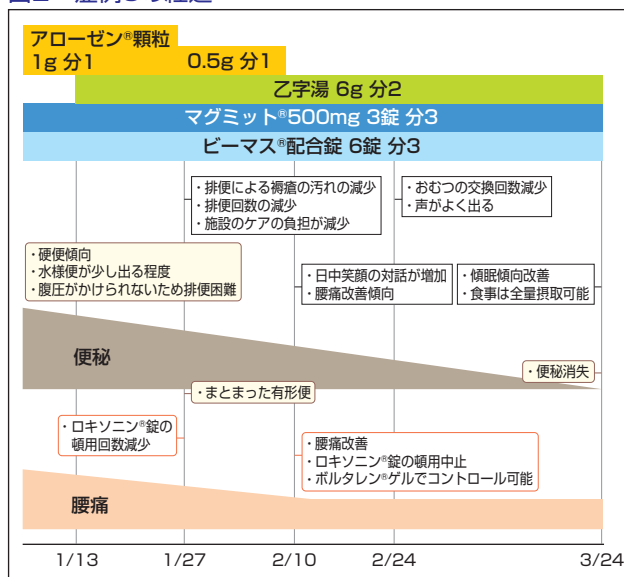
【腰痛を伴う寝たきり・おむつ装着の症例(86歳男性・脳梗塞後遺症)】

車イス生活で筋力の低下と腰痛がある。認知症を伴っており姿勢が上手く維持できない。

X年1月13日から乙字湯(6g 分2朝夕食後)の服用を開始し、2週間後(1/27)には有形便となった。さらに乙字湯に含まれる大黃の抗炎症作用および血流改善作用の効果か、腰痛が和らいだ様子であるため、腰痛に対する定期処方薬のロキソプロフェンナトリウム水和物(ロキソニン®錠、1錠 分1朝食後)のほかに、痛いときに頓用するロキソニン®錠(1回1錠)の回数が減少した。

4週間後(2/10)にはアローゼン®顆粒の服用を中止し、6週間後(2/24)には食事や水分の摂取がしっかりできるようになり、調子がよくなった。10週間後(3/24)、傾眠傾向も改善し、便秘も消失した。

図2 症例3の経過



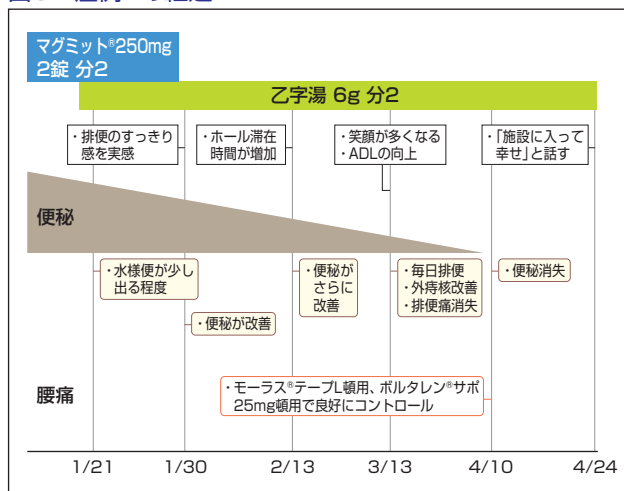
症例4 (図3)

【外痔を伴う自立歩行の症例(91歳女性・糖尿病/高血圧/骨粗鬆症)】

X年1月21日より、乙字湯(6g 分2朝夕食後)の服用を開始した。9日後(1/30)には乙字湯の効果が出て便秘が改善し、マグミット®を一時中止した。本人も排便のスッキリ感を实感して喜びの声が出た。4週間後(2/13)、乙字湯の継続を指導し、8週間後(3/13)には毎日排便があり、外痔も改善傾向となった。排便痛が消失しADLが向上、笑顔が多くみられるようになり、12週間後(4/10)、「栄養ドリンクがほしい」というまでに元気が出て、便秘は消失した。

14週間後(4/24)には、本人から「施設に入って幸せ、体調がよい」との言葉があった。

図3 症例4の経過



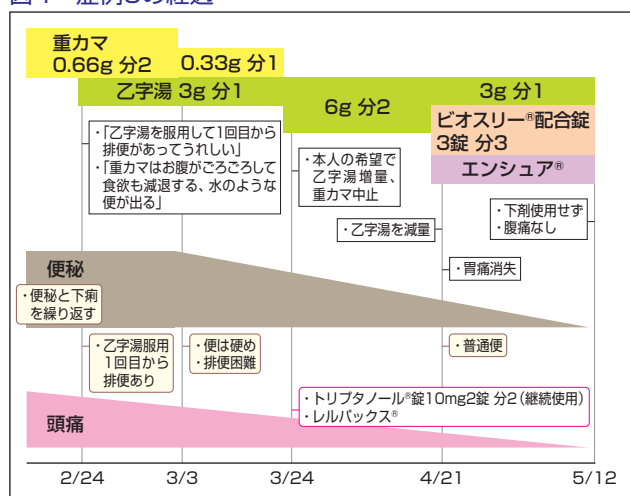
症例5 (図4)

【硬便と下痢を繰り返す症例(77歳女性・甲状腺機能低下)】

重カマ(0.66g 分2朝食後)を服用しているが、飲みすぎると下痢、減らすと便秘をきたすため、自己判断で夕食後に服用しない等の調節をしていた。

X年2月10日には便秘、クレアチニン値も少し高値傾向だが問題ない程度であった。2月24日より乙字湯(3g 分1夕食後)の服用を開始し、1週間後(3/3)には、重カマを半量に減量した。3月4日に血尿あり(コアグラあり)、前日に頭痛(鈍痛)があった。4週間後(3/24)、本人の希望で乙字湯を増量(6g 分2朝夕食後)し、重カマは中止したが、8週間後(4/21)には、乙字湯を3g 分1朝食後に戻した。以前よりあった胃痛もビオスリー®配合錠の併用で減少している。食事量が少ないため経腸栄養剤(エンシュア®)を追加、美味しいと服用を継続している。乙字湯は継続して服用しており、排便コントロールは改善している。

図4 症例5の経過



結 果

乙字湯の導入により、次のような結果がみられた。

1. 排便コントロールの改善により、トイレへの移動回数が減少し転倒リスクが軽減した。排便回数の減少により、おむつ交換(特に夜間)の負担が減った。
2. おむつへの排泄による褥瘡汚染が減少した。褥瘡は、仙骨付近等に水様便等で汚染があるたびに、洗浄、薬の塗り直しとラップ保護の作業を必要とし、汚染の繰り返しは治癒の遅延につながっていた。有形便が排泄できるようになり患部の汚染が減少したことで、治癒も早くなり、痛みやケアの回数も減少した。これは、乙字湯の血流改善作用や抗炎症作用が相乗効果になっ

ていると思われた。

3. 質の良い便が排泄できることで本人の気分の良さが得られ、食欲も湧き、他のことへの興味や意欲が出てきた。痔の改善による痛みの減少から、車イスでの姿勢も良くなり、部屋にこもりがちな患者がホールに出て会話を楽しむなど、変化がみられるようになった。ADLが向上したことによって、認知症の進行を防止することも可能となった。

乙字湯は、服用開始後約2週間で効果が出現し、下剤の大幅な減量と薬物療法による腸の過敏症状をも改善した。

漢方治療を取り入れることで下剤の服用量調節の手間を省くことができ、患者のQOLの向上と介護士の負担軽減が可能となった。

考 察

主疾患だけに目を向けがちな医療だが、高齢者にとってはADLを上げることも主疾患治療へのアプローチであり、重要な治療のひとつとなる。

排便困難は、痔、腰痛、腹痛、めまい、胃部不快感、褥瘡の汚染、トイレにこもる時間の延長など、さまざまな事象を引き起こしている。

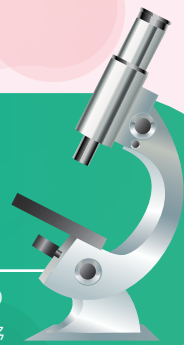
乙字湯は、痔に効果のある漢方薬というイメージがあるが、血流不全や腸に炎症を伴う便秘症、さらに関節痛や慢性頭痛など瘀血や水滯などのバランスの崩れによる症状にも効果がある。高齢者の排便困難は、下剤の過度の使用による水分バランスの崩れからくるものだと考えられ、乙字湯はそのバランスを整え、全体の体調も良くする相乗効果が大きいように思われる。

また、乙字湯には耐性ができないという大きなメリットがある。下剤・緩下剤は常用すると効果が減弱することがあるが、漢方は体調が整い、逆に投与を減量することもある。

乙字湯による治療を行い、姿勢、会話、笑顔、褥瘡の治りの早さを目の当たりにし、高齢者にとっては、自力で有形便を排泄できることは、それだけで、他のことに意欲が出るほどに大きく影響する事柄であり、気力回復に繋がるものだと実感した。

食事量が減少傾向にある高齢者には、乙字湯などの漢方薬を取り入れ、総合的に整えていくことで効果を発揮しやすいのではないかと考えられる。

排便コントロールにおいて、薬物療法だけでなく漢方治療というもう一つの選択肢を持つことが、高齢者のADL向上に繋がる治療に貢献することを大きく期待している。



はじめに

脳は安静時でも血中グルコースの20%以上を消費する。神経細胞内ではATP消費の半分以上は活動電位の伝播から神経伝達物質の放出に至る前シナプス領域の活動に使われる¹⁾。このような神経活動だけでなく、現在では『記憶分子』と考えられているカルモデュリン依存性キナーゼⅡ (CaMKⅡ) の活性にもATPが必須であり、ATP存在下では自己リン酸化が進み恒常的に活性を持つようになる。また、CaMKⅡは海馬に多く存在するが、海馬の神経新生にはATPから合成されるセカンドメッセンジャーのcAMPにより活性化されるCREB (cAMP response element binding protein) のリン酸化を介し、BDNFなどCREB下流の遺伝子発現が調整されている²⁾。

アルツハイマー病やパーキンソン病のような神経変性疾患では、障害部位の細胞機能低下や細胞死が観察されており、その背景には神経細胞での低栄養や低酸素によるATPの減少・枯渇が関与していると考えられている³⁾。また、神経変性疾患に限らず、加齢に伴って筋力の低下や心身の脆弱性が存在する、いわゆるフレイル病態の概念としてATP産生系の低下による分子恒常性維持機構の変化が指摘されている⁴⁾。したがって、ATPの減少を防ぐことでこれら疾患の発症の予防と進行の抑制が可能と考えている。

細胞が正常な機能を発揮するには十分な量のATPが存在することが重要である。ATPの減少を抑制する薬剤は神経保護作用があり、いろいろな疾患での機能低下の防止に有効性が期待できる。

われわれのこれまでの検討では、近赤外分光法により非侵襲・連続的に脳酸素代謝や脳血液循環の変化を評価できるNIRO-200NXを用いて課題遂行時の前頭葉ヘモグロビンをモニタリングしたところ、抑肝散加陳皮半夏投与群は対照群と比較して左脳の酸素化ヘモグロビン変化量が有意に増加することを確認しており⁵⁾、本剤が特に暴言や不穏などの攻撃性を中心としたBPSDに有効であったこと⁶⁾と密接に関連すると考えている。

また、抑肝散加陳皮半夏の投与により課題遂行時に脳酸素代謝を高く維持できたことは、同量の課題を遂行する上で、脳賦活時においてATP量を維持していることによると推測された⁵⁾。

そこで今回、アルツハイマー病モデルとして知られる嗅球摘出モデルのマウス海馬における抑肝散加陳皮半夏の構成生薬である白朮の海馬でのATP量に対する影響を評価した。

また、神経細胞死で細胞外にカリウムが流出することによりエネルギー代謝の亢進が起こると考えられるが、脳組織を高カリウム処理や電氣的に刺激すると、エネルギー消費の亢進とそれに伴うエネルギー産生の賦活が起こるため、組織の酸素消費亢進に伴い需要性低酸素が起こることが報告されている⁷⁾。低酸素はミトコンドリアの酸化的リン酸化による

ATPの生成を抑制するため、脳の機能維持には円滑なATPの生成が要求されるが、これが阻害された場合、認知機能の低下をはじめとした種々の脳機能の低下が生じると考えられる。

そこで、白朮由来成分のアトラクチレノリドⅢについて、高カリウム処理による細胞死に対する細胞保護作用と細胞内ATP量への影響を検討した。

試験方法と結果

● 試験1

アルツハイマー病の患者の脳では、海馬での顕著な神経細胞死と萎縮が認められることが知られており、アルツハイマー病のモデルマウスである嗅球摘出(OBX)モデルマウス脳でも海馬の萎縮が起こることが報告されている。嗅球摘出により、海馬でCaMKⅡ発現量の低下とCREBリン酸化の顕著な阻害が起こるが、これは海馬でのATP量の低下により生じる結果であると推測される。

そこで、OBXモデルを用いて、マウスの海馬におけるATP量を測定し、さらに白朮エキスの投与による海馬ATP量への影響について評価した。

【方 法】 8週齢DDYマウスを用いて、嗅球摘出モデルは既報⁸⁾と同様に作製した。

なお、本実験は東北大学の動物実験倫理委員会により承認された。白朮エキスは219mg/kgにて2週間経口投与し、脳の海馬全体におけるATP量(ATPアッセイキット、東洋インキ社製)を測定した。

【結 果】 図1に示したように、嗅球摘出によりマウス海馬中のATP量は有意に減少したが($p<0.001$)、白朮エキスの投与によりATP量減少が有意に抑制された($p<0.001$)。これらの結果から、嗅球摘出により海馬で生じる神経変性に対して白朮は海馬中のATP量を増加させることで細胞保護効果を有すること

図1 嗅球摘出(OBX)モデルを用いたマウス海馬中のATP量に対する影響

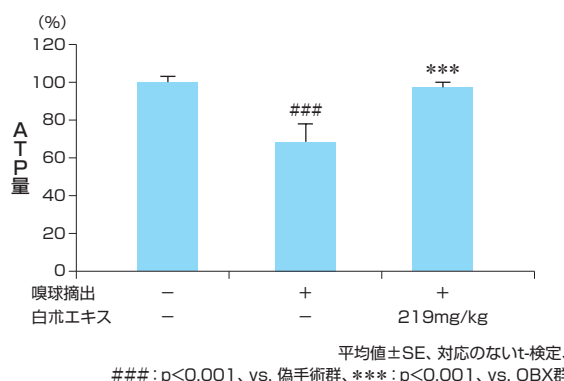


図2 PC12細胞におけるカリウム処理による細胞内ATP量及び細胞生存率に対する影響

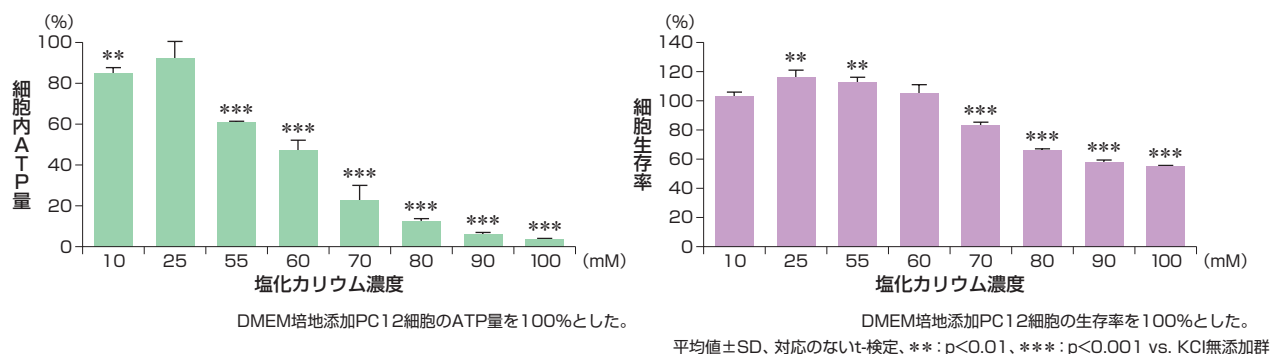
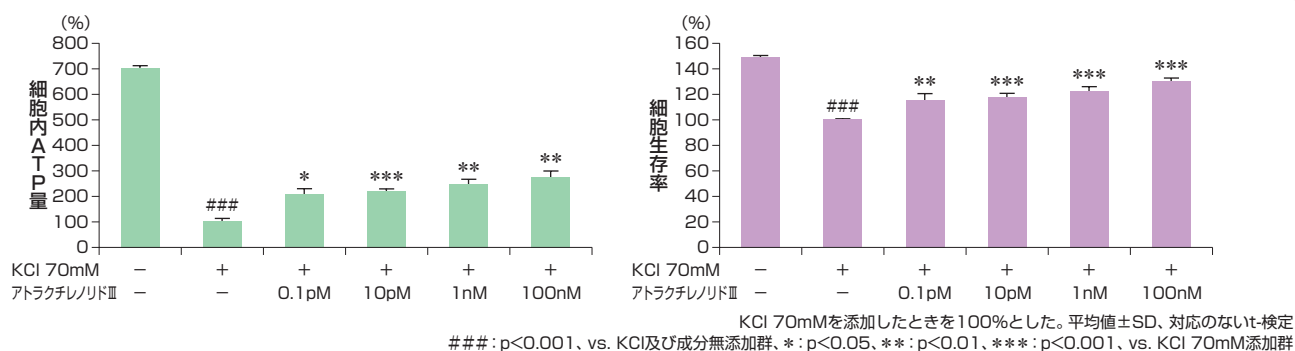


図3 PC12細胞における高カリウム(70mM)処理による細胞内ATP量及び細胞生存率に対する影響



が推測された。また、白朮由来のアトラクチレノリドⅢの投与によっても同様の効果が得られることを別の実験で確認している。

● 試験2

PC12細胞(ラット副腎髄質由来褐色細胞腫)を用いて、カリウム濃度と細胞内ATP量及び細胞生存率との関係を明らかにすべく、カリウム濃度を段階的に増加させて細胞内ATP量と細胞生存率の変化を調べた。

【方 法】 PC12細胞を用いて、KClを0~100mMで段階的に増加させ24時間後に細胞内ATP量(Cell Titer Glo™ Luminescent Cell Viability Assay, Promega社製)と細胞生存率(CCK8, 同仁化学社製)を測定した。

【結 果】 図2に示したように、細胞内ATP量はカリウムを55mM以上の濃度で処理した場合、60%以下と有意に低下した。細胞生存率については、カリウムを70mM以上の高濃度で処理した場合は細胞生存率が有意に低下したが、一方で、カリウムを25mM、あるいは55mMで処理したときはカリウムで処理しなかった場合と比較して細胞生存率が有意に増加し細胞の賦活化が観察された。

これらの結果から、カリウム55mMの濃度で処理した場合、酸素消費の亢進がATP産生の低下を引き起こし、神経細胞に影響を及ぼしたと考えられる。

● 試験3

白朮由来成分のアトラクチレノリドⅢについて、高カリウム処理による細胞死に対する細胞保護作用と細胞内ATP量への影響を検討する目的で、PC12細胞を用いて高カリウム条件下(70mM)での細胞内ATP量と細胞生存率を評価した。

【方 法】 PC12細胞を用いて、KCl 70mMとアトラクチレノリドⅢを添加して24時間後に細胞内ATP量(Cell Titer Glo™ Luminescent Cell Viability Assay, Promega社製)と細胞生存率(CCK8, 同仁化学社製)を測定した。

【結 果】 図3に示したように、細胞内ATP量は、高カリウム処理により有意に低下したが、アトラクチレノリドⅢ添加によりATP量の低下を抑制し、0.1pMという低濃度においてもATP量の低下を抑制した(図3左)。

また、細胞生存率については、高カリウム処理により有意に低下し、アトラクチレノリドⅢ添加により、0.1pM以上の濃度で有意に生存率低下を抑制した(図3右)。

これらの結果から、アトラクチレノリドⅢが高カリウム条件下でATP量の低下抑制作用を示したことは、ATP産生を維持し細胞死を抑制した可能性が示唆された。

● 試験4

アトラクチレノリドⅢの高カリウムの条件下で細胞内ATP量の低下抑制のメカニズムを検証するため、CE-TOFMS system(HMT社)により一次代謝物を評価した。

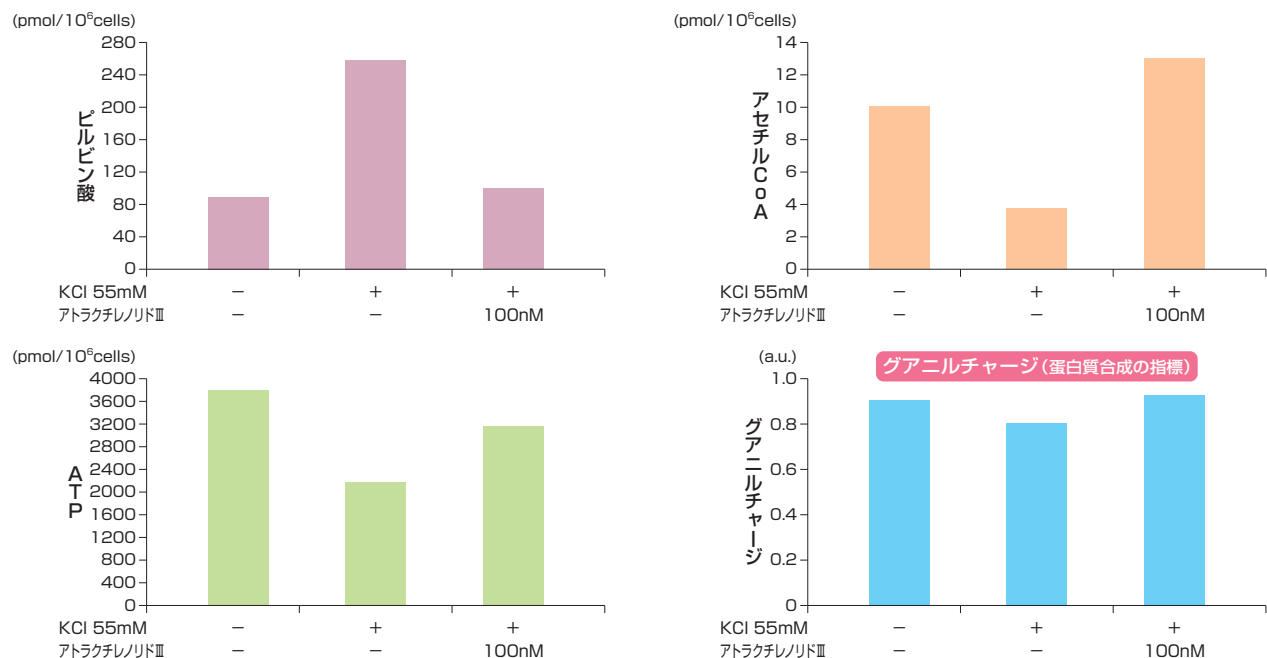
【方 法】 試験2と同様。この際、必要な細胞数を確保するため細胞生存率の低下が認められず細胞内ATP量が顕著に減少する条件であるKCl 55mMの濃度にて検討した。

【結 果】 図4で示したように、カリウム処理によりPC12細胞内のピルビン酸の増加、アセチルCoAとATPの減少が確認され、ミトコンドリアでのATP産生低下が示唆された。また、グアニルチャージがカリウム処理により0.9から0.8に低下した。このグアニルチャージはタンパク質合成に関わる必須エネルギー源であるGTPを用いた指標で、0.8以上で細胞が成長・活性化していると考えられている^{9, 10)}。

アトラクチレノリドⅢの添加により、カリウム処理による変化が抑制され、コントロールに近い挙動を示した。

これらの結果から、カリウム処理ではミトコンドリア内でアセチルCoAから生成されるATP量が減少することが明らかとなった。また、カリウム処理により低下したグアニルチャージはアトラクチレノリドⅢの添加により低下が抑制さ

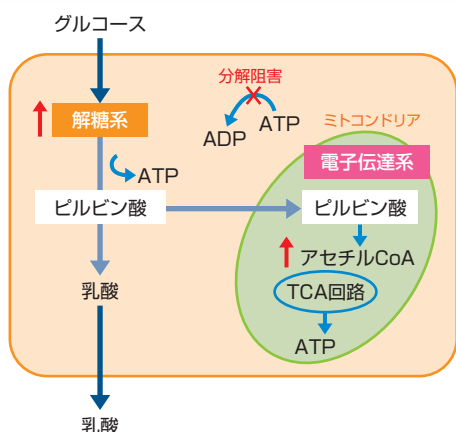
図4 PC12細胞にカリウム (55mM) 処理をしたときのメタボローム解析結果とアトラクチレノリドⅢ添加による影響



引用: 日本薬学会 第133年会, 小林ほか.

れコントロール群と同程度であった。これらの結果から細胞機能が維持されていると考えられることから、アトラクチレノリドⅢの添加による細胞内ATP量の増加は、ATP分解の抑制ではなくエネルギー代謝が維持されたことによるもので、その結果、細胞保護効果を示したものと推察された。

図5 白朮の作用 (推定)



ミトコンドリア内でアセチルCoAから産生されるATP生成が低下していること、一方で、アトラクチレノリドⅢ添加により細胞内のタンパク合成がコントロール群と同程度に維持されており、ATP生成が維持された結果と考えられた。

今回のカリウム条件下での細胞は、エネルギー代謝亢進による需要性低酸素の状態でありタンパク質合成を制限せざるを得ない状態と考えられるが、アトラクチレノリドⅢの添加によりエネルギー枯渇を回避させて細胞保護に働いたと考えられる。このことは、カリウム条件下でアトラクチレノリドⅢが共存するとピルビン酸からアセチルCoAが生成されていることから、糖の取り込みにより解糖系が亢進しているか、細胞内のATP分解酵素を阻害したのか、あるいは効率的に酸素を消費することによりミトコンドリアでのATP生成が亢進したことなどが考えられ、今後の検討課題である (図5)。

また、アトラクチレノリドⅢの高カリウム処理による細胞死に対する抑制作用は、細胞内ATP量を保つことで細胞膜電位が維持されたことにより神経保護効果が認められたと考えられる。

【参考文献】

- 1) Atwell D, et al: An energy budget for signaling in the grey matter of the brain. JCBFM 21: 1133-1145, 2001
- 2) Shioda N, et al: Neurochemical mechanisms of a novel Alzheimer's disease therapeutics on improvement of cognition and depressive behavior. Yakugaku Zasshi 131: 505-511, 2011
- 3) 垣塚 彰: ATP恒常性の破綻と疾患. 医学のあゆみ 254: 361-367, 2015
- 4) 佐竹昭介: 高齢者医療におけるサルコペニア・フレイルの位置づけ. 医業ジャーナル 51: 2095-2100, 2015
- 5) 藤田日奈 ほか: ランダム化比較オープン試験による抑肝散加陳皮半夏の認知機能に関する臨床的検討. 精神科 23: 130-138, 2013
- 6) 岡原一徳 ほか: 認知症患者の行動・心理状態 (BPSD) に対する抑肝散加陳皮半夏長期投与の安全性および有効性の検討. Dementia Japan 26: 196-205, 2012
- 7) 佐々木 徹: 活性酸素の生理機能—エネルギー代謝亢進の解除時における活性酸素の生成亢進—基礎老化研究 35: 17-26, 2011
- 8) Han F, et al: The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice. Neuroscience 151: 671-679, 2008
- 9) Sharon R. Ford, et al: Adenylate and guanylate energy charges in a subsurface pseudomonas sp. Proc. Okla. Acad. Sci. 74: 31-36, 1994
- 10) Wiebe W.J., et al: Use of the adenylate energy charge ratio to measure growth state of natural microbial communities. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 72: 2112-2115, 1975
- 11) Chen YJ, et al: Neuroprotective effects of icaritin on brain metabolism, mitochondrial functions, and cognition in triple-transgenic alzheimer's disease mice. CNS Neurosci Ther 22: 63-73, 2016

考察とまとめ

アルツハイマー病モデルマウスの脳内ATP量が低下することが報告されている¹¹⁾。今回、OBXモデルマウスにおいても、海馬におけるATP量が偽手術群と比較して有意に減少したが、白朮エキスの投与によりATP量の減少が有意に抑制された。

海馬におけるATPの低下抑制は、ATPの消費量の低下、あるいはATP産生量の増加に起因すると考えられた。このことについて検証するために一連の細胞試験を実施した結果、細胞外高カリウム条件下での細胞内ATP量減少に対して白朮の有効成分であるアトラクチレノリドⅢは抑制作用を示した。さらに、メタボローム解析の結果から、カリウム処理では、

トライアスロン大会での 体調不良を漢方で 治療した症例

～過剰なランニングと低テストステロンの
関係についての考察～

奥井 伸雄^{1), 2), 3)}

1) よこすか女性泌尿器科・泌尿器科クリニック(神奈川県) 2) 神奈川県トライアスロン連合 3) 日医ジョガーズ

過度なランニングによる低テストステロンが原因の体調不良に対し、漢方を利用してテストステロンを管理し、継続的にスポーツを楽しむことができたようになった症例を経験したので報告する。

キーワード ランニング、突然死、テストステロン、八味地黄丸

● はじめに

ランニングはブームになり、多くの人々が競技に参加している。しかし以前より、ランニングを過度に行くとテストステロンが低値になることが報告されている¹⁾。今回、トライアスロン大会にて競技中に体調不良を訴え棄権した一般参加者を診察したところ、過度なランニングによる低テストステロンが原因であることがわかった。そこで、運動量を調節しながら漢方を試したところ、テストステロンが改善し、再びトライアスロン大会に参加することができたまでに回復した。一般的に、スポーツ大会で体調不良を起こすと、その後スポーツから遠ざかってしまうことが多い²⁾。しかし、漢方を利用してテストステロンを管理すると、継続的にスポーツを楽しむことができることから、加熱するスポーツブームに対して、低テストステロンへの警告と漢方によるケアを提案する。

● 症例

48歳男性。既往歴なし。40歳よりマラソンをはじめ、3年前からトライアスロンにも参加している。平均月間ランニング量は、月300km前後である。10月にトライアスロン大会に参加したところ、スイム(水泳)のスタート直後から体調が悪くなり、まっすぐ泳ぐことができなくなった。ライフセーバーから棄権するように助言されたが、再び泳ぎだした。しかし、ふらふらするために、大会医師よりドクターストップが勧告

され棄権した。その後、受診したところ、全身倦怠感、睡眠障害、疲労が回復しない、性欲が減退している、といった症状があることがわかった。血算・生化学ともに正常だが、遊離テストステロンは4.0pg/mLと異常低値を示した。心電図は正常であった。

● 経過

低テストステロンであることから、加齢男性性腺機能低下症候群(late-onset hypogonadism: LOH症候群)と考えたが、スポーツに対しては意欲があり、毎日のランニングを継続している。しかし、ランニング以外のことである家庭生活や仕事には充実感を感じていない。このため、通常のLOH症候群とは異なるものと考えた。

LOH症候群では、テストステロンを補充する治療方法があるが、本人はドーピングになるため選択しなかった。そこで、運動スケジュールを表のように1ヵ月指導したところ、遊離テストステロンが6.2pg/mLに

	治療前	運動量調整後	運動量調整+漢方
ランニング	300km	150km	150km
スイム	5km	10km	10km
自転車	200km	301km	480km
投薬	なし	なし	八味地黄丸
遊離テストステロン	4.0pg/mL	6.2pg/mL	9.0pg/mL

表 1ヵ月の運動量とテストステロン

まで上昇した。

LOH症候群の診療としては、遊離テストステロンのさらなる回復が望ましいため、クラシエ八味地黄丸6.0g分2の処方にて1ヵ月経過観察をしたところ、遊離テストステロンは9.0pg/mLになった。このころから、図のように熊本「健康調査質問票」での改善も認められ、家庭生活も仕事もやりがいを感じるようになり、フルマラソン大会、トライアスロン大会を完走することができた。

● 考 察

ランニングの量が増えるとテストステロンが低下することは、以前より報告がある¹⁾。最近、ブームであるマラソン大会などのランニング競技は、68%の人が半年で挫折してしまうが²⁾、その原因のひとつに過度のランニングによる怪我がある。成人では月間200km(男性)、150km(女性)の運動量を上限にするよう臨床スポーツ医学会より推奨されている³⁾。われわれは、このランニングの運動量の上限を超えた途端に低テストステロンが出現して、中には不整脈などの循環器系のトラブルを訴える症例があることを報告した⁴⁾。

本症例では、トライアスロン大会のスイムの競技中、突然体調が悪くなったものだが、以前よりトライアスロンではスイム中の突然死が認められ、その原因はいまだ不明である。その後の臨床経過から考えて、低テストステロンが一因であることが考えられる。本症例で、運動量の指導と漢方で低テストステロンを改善できたことは、スポーツ大会での突然死の予防に漢方が役立つことを意味する。

運動量の指導では、月間のランニング距離を推奨される量にまで減らしたことにより、テストステロンが改善をした。これは、ランニングによる負担が生殖機構になんらかの影響を与えてテストステロンの分泌を抑制したこと、および、ランニングという行為が極度に下肢の筋肉を疲労させ、下肢の筋肉でのテストステロンの消費があったことが考えられる¹⁾。下肢には、多数のアンドロゲンレセプターが存在しているからである。

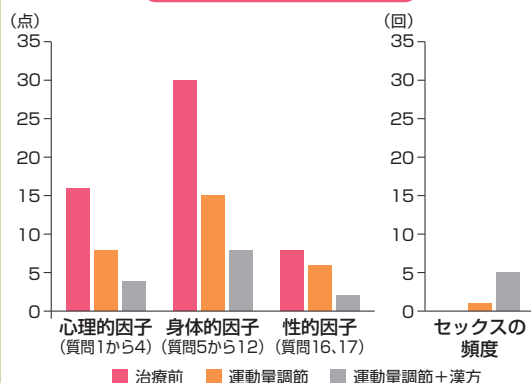
八味地黄丸は、アドリアマイシンにより造精機能障害をおこしたマウスの実験系にて、造精機能が改善された報告がある⁵⁾。このため、テストステロンの分泌を改善させたのではないかと考える。

ランニングを過剰に行い疲労困憊したまま運動を続けたのは、「腎虚」と考えることができる。腎虚は、LOH症候群の症状のひとつであり、以前より漢方を用いた診療がされている。ランニングを継続して、トライアスロン大会にまで参加と聞くと、体力が充実して

いるようにイメージするが、過度になると本症例のように虚証になる。このため、当帰芍薬散、八味地黄丸、補中益気湯などが適応であるが、スポーツ大会でのドーピング検査を考えると、この中では八味地黄丸が妥当であるといえる。

スポーツ大会が盛んな現代において、過剰なスポーツに対する運動量指導と漢方処方の効果について考察した。

熊本「健康調査質問票」の推移



熊本「健康調査質問票」

	ほとんどない	ややある	かなりある	特につらい
1 体調がすぐれず、 気難しくなりがち	1	2	3	4
2 不眠になやんでいる	1	2	3	4
3 不安感・さびしさを感じる	1	2	3	4
4 くよくよやすく、 気分が沈みがち	1	2	3	4
5 ほてり、のぼせ、多汗がある	1	2	3	4
6 動悸、息切れ、 息苦しいことがある	1	2	3	4
7 めまい、吐き気がある	1	2	3	4
8 疲れやすい	1	2	3	4
9 腰痛、手足の関節の痛み	1	2	3	4
10 頭痛、頭が重い、肩こりがある	1	2	3	4
11 手足がこわばる	1	2	3	4
12 手足がしびれたり、 ビリビリする	1	2	3	4
13 尿が出にくい、 出終わるまでに時間がかかる	1	2	3	4
14 たびたび夜中にトイレに起きる	1	2	3	4
15 尿意を我慢できなくなり、 漏らしたりする	1	2	3	4
16 性欲が減退したと感じる	1	2	3	4
17 勃起力が減退したと感じる	1	2	3	4
18 セックスの頻度	2週間に 1~2回 以上	月に 1~2回	月1回 未満	全く ない
	1	2	3	4

図 熊本「健康調査質問票」

【参考文献】

- 1) 奥井伸雄：テストステロンとアンチエイジングー運動を含めた幅広い視点ー Prog. Med. 35: 1005-1009, 2015
- 2) 株式会社タニタ、テサント株式会社：「ランニングをやめている燃え尽きランナーの実態調査」, 2013
- 3) 日本臨床スポーツ医学会学術委員会：「スポーツの安全管理ガイドライン：安全なスポーツの実施に当たって」, 2005
- 4) 奥井伸雄：低テストステロンをスポーツ大会の突然死の因子として警告する 第27回ランニング学会総会：2015
- 5) 須藤和彦ほか：Adriamycinによるマウス造精機能障害モデルの検討：造成機能障害に対する八味地黄丸エキス末の回復効果、東邦医学雑誌 38: 476-481, 1991

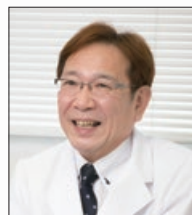


当院における漢方診療の実際

周産期医療における 漢方治療の実際

社会福祉法人 財団 大阪府済生会吹田病院
周産期センター長 兼 産科科長

亀谷 英輝 先生



1983年 近畿大学 医学部 卒業
同 年～ 大阪医科大学附属病院、高槻赤十字病院、公立甲賀病院に勤務
2001年 大阪医科大学 講師(産婦人科学担当)
2006年 大阪医科大学附属病院 産科・内分泌科 科長
2008年 大阪医科大学 准教授
2014年～ 現職

1911年、明治天皇の「恵まれない人々のために施薬救療(無償で治療すること)し、済生(生命を救済すること)の道を弘めるように」との済生勅語により設立された「済生会」は、2011年に創立100周年を迎えた。そして1945年10月、吹田市民の浄財により旧吹田町役場跡にて診療をはじめた済生会吹田病院は、設立当初より大阪府北部(北摂地区)における地域医療の中核病院としての役割を担っている。「周産期医療をととして全国に誇れる病院にしたい」とおっしゃる同院周産期センター長の亀谷英輝先生は、日常診療において漢方治療も積極的に取り入れておられる。周産期医療の現場で漢方薬がどのように用いられているか、その一端を亀谷先生にお伺いした。

済生会吹田病院 産婦人科について

産婦人科における大きな柱は「産科」・「婦人科」・「生殖医療」ですが、当科では少なくとも産科と婦人科については大学病院と同等レベルの高度な医療を患者さんにご提供していると自負しています。その一例として、当科には全国で500名ほどしかいない周産期専門医(母体・胎児)が5名、また周産期専門医(新生児)が3名在籍しています。

病院設立時に開設された当科は、開設当初から北摂地区の妊婦さんの大半を受け入れていたこともあり、一時期には分娩数が全国一になったこともあります。現在でも年間

の分娩数は約1,000件ですが、大阪府の周産期医療基幹病院(大阪府地域周産期母子医療センターの認定)として、さらに大阪府が世界に先駆けて構築した母体救急搬送システム(OGCS)の準基幹病院として救急搬送を24時間受け入れる体制を整えており、ハイリスクな妊婦さんも積極的に受け入れています。

当科における漢方診療 - 芍薬甘草湯 -

当科では、日常の診療に漢方薬も積極的に取り入れています(表1)。

- 芍薬甘草湯の臨床応用 月経困難症に伴う痛み -

漢方薬は時に期待以上の効果を発揮することがあります。その一例に、月経困難症に伴う痛みに対する芍薬甘草湯の効果が挙げられます。

患者さんの中には痛みに対して芍薬甘草湯が奏効する方がいらっしゃるのですが、それらの患者さんは再診時に何らかの効果を実感されます。そこで、引き続き服用していただくと、より効果が高まるという特徴があり、中にはオピオイド系鎮痛薬(ペンタゾジン)よりも高い効果を示す場合があります。一方で、芍薬甘草湯が無効の患者さんもいらっしゃるのですが、効果の有無は患者さんの腸内細菌によるものではないかと考えています。

漢方薬に含まれる成分の多くは配糖体で、吸収過程で腸

表1 済生会吹田病院産婦人科で主に使用されている漢方薬と主な対象疾患

漢方薬	主な対象疾患
当帰芍薬散	更年期障害 (患者の証による使い分け)
加味逍遙散	
桂枝茯苓丸	
補中益気湯	術後、産後の体力低下
芍薬甘草湯	月経困難症(著効する症例がある)
葛根湯	妊婦の風邪
小青竜湯	気管支喘息、アレルギー性鼻炎
柴苓湯	妊娠時の浮腫、帝王切開後肥厚性瘢痕など
防風通聖散	肥満症

内細菌によって糖が切り離され、その代謝産物が吸収されます。芍薬甘草湯が有効な患者さんは、芍薬甘草湯の成分を代謝する腸内細菌を持っており、さらに服用を続けることによって、その腸内細菌が増加していると考えられます。

当科における漢方診療－柴苓湯－

当科で使用している漢方薬の中でも、特に私が効果を実感している処方柴苓湯です。

柴苓湯は多彩な薬理作用を有しており、当科でも幅広く臨床応用しています。たとえば、妊娠高血圧症候群がまだ妊娠中毒症と称されていたころから、妊婦さんの浮腫はもちろん、タンパク尿の改善を目的に用いていましたし、現在では不育症に含まれる習慣流産の治療にも有効性が確認されているなど、その応用範囲は非常に広いといえます(表2)。

その中で、特に現代医学においても治療に難渋する疾患である多嚢胞性卵巣症候群(Polycystic ovary syndrome: PCOS)と、帝王切開後肥厚性瘢痕についてご紹介します。

－柴苓湯の臨床応用① 多嚢胞性卵巣症候群－

柴苓湯は今でこそ、PCOSの治療薬の一つに位置付けられていますが、以前はPCOSの治療には温経湯が主に用いられていました。

私もPCOSの患者さんには温経湯を処方していたのですが、ある患者さんに、内分泌系にも何らかの作用を発揮する可能性が報告されるようになった柴苓湯を試しに処方してみました。そうしたところ症状は改善しましたし、排卵も始まり基礎体温も改善したという著効例を経験しました。

この症例については報告していませんが、ひょっとしたらPCOSに柴苓湯が有効であることを初めて確認したのは私かもしれません。

－柴苓湯の臨床応用② 帝王切開後肥厚性瘢痕－

帝王切開後の肥厚性瘢痕は、近年非常に増加している印象があり、治療に難渋することがありますが、授乳中でも安全に使用できる柴苓湯が有効であることを確認しています。

表2 柴苓湯が臨床応用される主な疾患と推定される作用機序

主な対象疾患	推定される作用機序
妊娠時の浮腫 (高血圧、タンパク尿)	水分代謝調節作用 抗炎症作用
帝王切開後肥厚性瘢痕*	線維芽細胞増殖抑制作用 ステロイド様作用
不妊症 (多嚢胞性卵巣症候群: PCOS)	アロマターゼ阻害作用 エストロゲン様作用
排卵障害(月経不順)	卵巣機能改善作用
不育症 (抗リン脂質抗体症候群)	免疫調整作用



柴苓湯の肥厚性瘢痕に対する効果と薬理作用については、私が大阪医科大学に在籍している頃からの研究テーマです。私たちの研究結果の詳細は莊園ヘキ子先生(現、第二協立病院)が本誌にも報告されていますので、是非ご一読いただきたいと思います*。

漢方治療がより発展するために

漢方医学の歴史は非常に古く、漢方薬の多くは長年の経験に基づいて処方されています。しかし、漢方薬といえども基礎・臨床のデータを蓄積することが必要と考え、われわれは肥厚性瘢痕に対する柴苓湯の効果に注目し、その作用メカニズムを明らかにしました。患者さんの漢方薬に対するニーズは非常に高いですから、医師が自信を持って処方できるよう、このようなデータを蓄積することが必要だと思います。

また、漢方薬は柴苓湯や芍薬甘草湯の臨床応用でもご紹介したように、長期間の服用が必要なケースが多いことから、治療効果を高めるためにも患者さんの服薬コンプライアンスを低下させないことが重要です。現在、漢方エキス製剤には1日2回服用の製剤と1日3回服用の製剤がありますが、飲み忘れることなく、確実に服用していただくためには1日2回の服用が好ましいと思います。さらに製剤技術の向上に伴い、1日1回服用の製剤が登場すれば、服薬コンプライアンスのより一層の向上にもつながると思います。

地域のNo.1に、そして全国に誇れる病院に

当院は、“目指そう地域No.1の病院を”を本年度のビジョンにしていますが、私は産婦人科の医療をとおして、当院をわが国に誇ることができるような病院にしたいと思っています。特に、私が当院に赴任してから体制をより強化している周産期医療において、全国に誇れる病院を目指したいと思っています。

*：帝王切開後肥厚性瘢痕に対する柴苓湯の薬理作用については、本誌セミナーレポート(p.14)およびphil漢方 No.58 p.34(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－)をご参照ください。

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

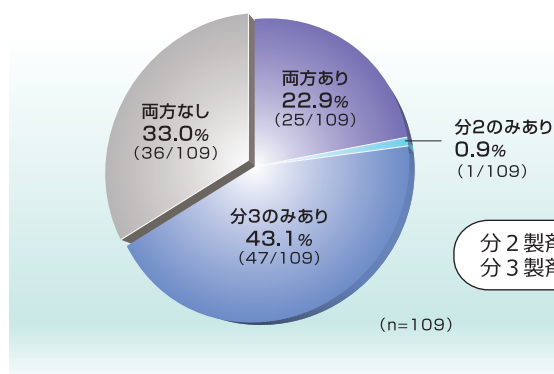
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

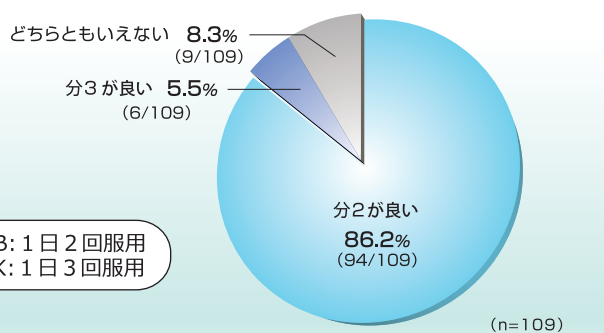
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 飲み忘れについて

飲み忘れは分2製剤で少ない結果となりました。



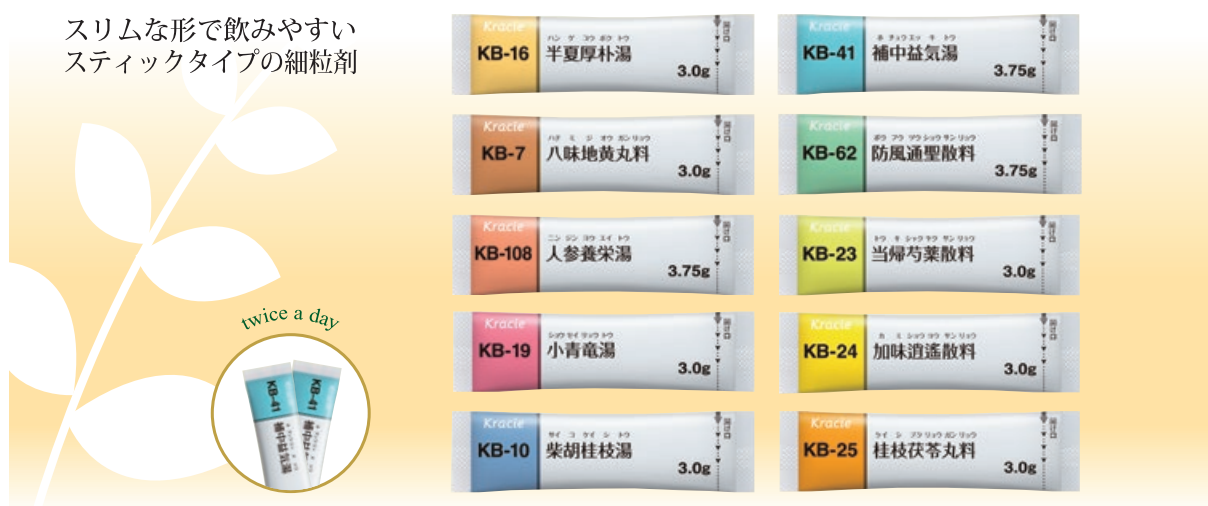
■ 製剤に対する印象

ライフスタイルにあう漢方製剤として、
分2製剤のほうがより支持されました。

KB Stick

スリムな形で飲みやすい
スティックタイプの細粒剤

服薬コンプライアンスを高める1日2回服用タイプ



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

医療用医薬品ウェブサイト 「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。