

No.
60

phil 漢方

特別対談

美容皮膚科で 生きる漢方

漢方臨床レポート

- 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する
人參養榮湯の有用性の検討
- 夏バテの漢方治療 ～半夏白朮天麻湯を中心に～
- 病因の異なる黄斑浮腫に柴苓湯を併用し、
1日2回投与で著効をみた3症例
- 自己免疫異常を有する着床障害に対する
柴苓湯の有効性

特別対談 美容皮膚科で生きる漢方	3
医療法人社団素馨会 野本真由美スキンケアクリニック 院長 野本 真由美 金沢大学附属病院 漢方医学科 臨床教授 小川 恵子	
漢方薬理・最前線 桂枝茯苓丸 ①	9
名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明	
処方紹介・臨床のポイント 柴朴湯	12
新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪	
特別企画	
セミナーレポート1 「第32回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会 ランチョンセミナー」 日々の外来でのもう一手	14
【座長】 関西医科大学 皮膚科学講座 准教授 神戸 直智 【演者】 川津皮膚科(前 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座 特任研究員) 田中 まり	
セミナーレポート2「クラシエ大阪漢方セミナー」 老化と漢方 ～補剤・人參養栄湯でフレイル脱却を目指す～	16
【演者】 医療法人向坂医院 院長 向坂 直哉	
漢方臨床レポート	
貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する 人參養栄湯の有用性の検討	22
天神介護老人保健施設/天神老健デイケアセンター 林 天明	
夏バテの漢方治療 ～半夏白朮天麻湯を中心に～	24
1) 金沢大学附属病院 漢方医学科、2) 千里中央駅前クリニック 漢方医学センター 有光 潤介 ^{1, 2)} 、梶本 佳孝 ²⁾ 、小川 恵子 ¹⁾	
病因の異なる黄斑浮腫に柴苓湯を併用し、 1日2回投与で著効をみた3症例	26
桜井眼科医院 桜井 則子	
自己免疫異常を有する着床障害に対する 柴苓湯の有効性	28
小嶋医院 小嶋 清	
セミナー開催情報	
第8回若手医師のための夏季漢方入門セミナー (東京女子医科大学附属東洋医学研究所)	
第6回若手医師のための漢方医学セミナー (日本中医学会、日本TCM研究所、クラシエ薬品株式会社)	31
BASIC RESEARCH	
抑肝散加陳皮半夏のアルツハイマー病 症状改善のメカニズム	32
東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野 福永 浩司、泉 久尚 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 藤田 日奈、与茂田 敏	
当院における漢方診療の実際	
精神神経科領域における漢方治療の意義	34
大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 医学部講師 田上 真次	



美容皮膚科で生きる漢方

医療法人社団素馨会
野本真由美スキンケアクリニック
院長
野本 真由美 先生

金沢大学附属病院 漢方医学科
臨床教授
小川 恵子 先生

「いつまでも若々しくありたい」、「いつまでも美しくありたい」、これはすべての女性の願いである。美肌ケアやアンチエイジングなど、進化を続けている「美容医療」において昨今、漢方治療の果たす役割が目立つつある。そこで今回は、美容皮膚科の領域で最先端の研究を重ね、日常診療で漢方治療を積極的に取り入れておられる野本真由美スキンケアクリニック院長の野本真由美先生をお招きし、金沢大学附属病院 漢方医学科 臨床教授の小川恵子先生と、「美容皮膚科で生きる漢方」をテーマにご対談いただいた。



I 日本における美容医療の特徴

小川 尋常性痤瘡(ニキビ)の治療などを中心に、美容医療の領域でも漢方治療が広く用いられています。そこで、「美容皮膚科で生きる漢方」をテーマに美容医療、さらには抗加齢医療(アンチエイジング)と漢方治療について、野本先生と一緒に掘り下げてみたいと思います。

先生は、スキンケアクリニックを標榜されたクリニックの院長でいらっしゃいますが、「美容皮膚科学」、「抗加齢医学」、「漢方医学」の3本の柱で診療をされています。まず、先生と漢方医学との出会いについてお伺いします。

野本 私は祖母の影響を受けて、幼少の頃から東洋思想に馴染み親しんできましたので、学生時代から漢方医学を学びたいという素地がありました。

小川 ということは、漢方医学に対する違和感はなかったんですね。

野本 違和感はありません。ただ残念なことに、当時の医学部には東洋医学の講義がなかったので、休日を利用して漢方勉強会に参加していました。しかし、漢方治療が奏効した症例については学べても、効果が得られなかった症例が解決できませんでした。そこで、漢方専門医として著名な須永隆夫先生(新潟大学医学部非常勤講師、木戸クリニック所長)の下で約6年間、漢方医学を学びました。

小川 先生の著書^{*1}や論文を拝見すると、日本漢方をしっかりと学ばれている印象があります。先生が皮膚科医として、さらには美容皮膚科をご専門にされるようになったのは、どのようなきっかけだったのですか。

野本 私はもともと、“超”がつくくらいの虚証でしたので、生涯現役で診療し続けることができる皮膚科に進みました。大学病院に勤務している当時、アトピー性皮膚炎の専門外来を担当していたのですが、一つの疾患にもさまざまなバリエーションがあり、中には薬を変えなくてもスキンケアを変えるだけで症状が改善する患者さんを目の当



野本 真由美 先生

1998年 信州大学医学部 卒業
 同 年 新潟大学医学部 皮膚科学教室 入局
 2006年 美容皮膚科の勉強のため米国留学
 2007年 野本真由美スキンケアクリニック 院長

たりにし、それが美容医療に目を向けるきっかけになりました。ある日、顔の赤みが続く女性患者さんから、「いつか、先生と同じようにお化粧ができるようになりますよね」と言われ、美容医療の重要性を痛感しました。

小川 先生は美容医療を学ぶために米国に留学されていますが、一方で著書には「日本人に合った美容皮膚科」という言葉が出てきます。欧米諸国の方々の肌と日本人の肌にはどのような違いがあるのですか。

野本 日本人は肌が敏感な方が多く、欧米の美容医療に肌が追従しにくいという印象があります。また、日本人は、治療に対する考え方が非常に保守的です。欧米では施術後に数日間も赤く腫れるような治療が当たり前のように行われていますが、日本人はそのような治療を好みません。そこで欧米の美容医療とは違う、日本人に適した美容医療が必要だと考えるようになりました。例えば日本漢方は胃腸の状態を重視しますが、胃腸から皮膚を治すというような考え方をもっと取り入れてはどうかと思いました。美容医療は「足す」ことを重視する傾向があり、「この治療やサプリメントを使えばもっと良くなる」と考えがちですが、漢方医学では不要なものをまず「引く」ことから始めます。この視点が日本の美容医療にも必要ではないかと考えました。



II 地域で異なる治療の実際

小川 私は、太平洋側と日本海側の両方を経験していますが、日本人でも地域によって肌質が異なります。

野本 太平洋側と日本海側の大きな違いのひとつに日照量があります。それと、日本海側には水毒の患者さんが多いのが特徴です。水分が多い肌は、メラニンの量が同じでも皮膚の明度が高いですし、表皮の水分量が多いと毛穴が締まって見えます。日本海側に美肌が多いと言われる理由のひとつです。

小川 たしかに日本海側には水毒の患者さんが多いですね。

野本 皮膚だけでなく、たとえば胃もたれの治療も同様です。九州の先生は半夏瀉心湯を用いることが多いようですが、新潟では六君子湯を使う頻度が高いです。また、関東から新潟に嫁いでこられた方で冬になると日照量が不足して“冬季うつ病”になる方も少なくありません。

小川 私も同じ経験をしています。そのような患者さんには、どのように対処されているのですか。

野本 サプリメントでビタミンDを補います。紫外線の強い地域であれば15分ほど顔や手の甲を日に当てるとビタミンDは作られるのですが、秋・冬に日照量が少なくなる日本海側ではビタミンDの産生も低下します。実際に血中ビタミンD濃度を測定すると、明らかに低下しています。気うつがある方で半夏厚朴湯などが奏効しない場合など、ビタミンD不足を疑います。

小川 逆に、日本海側から太平洋側に転居された方は、過去に経験がないような肌荒れを起こすことがありますね。

野本 「これまではこんなことはなかったのに」と不安に思う方もいらっしゃいます。そのようなときは、「人間は自然の一部であり、環境によって生体は常に揺らいでいる」ことをまずお話しして、治療を開始します。

小川 湿と肌荒れについて、さらにご説明をお願いします。

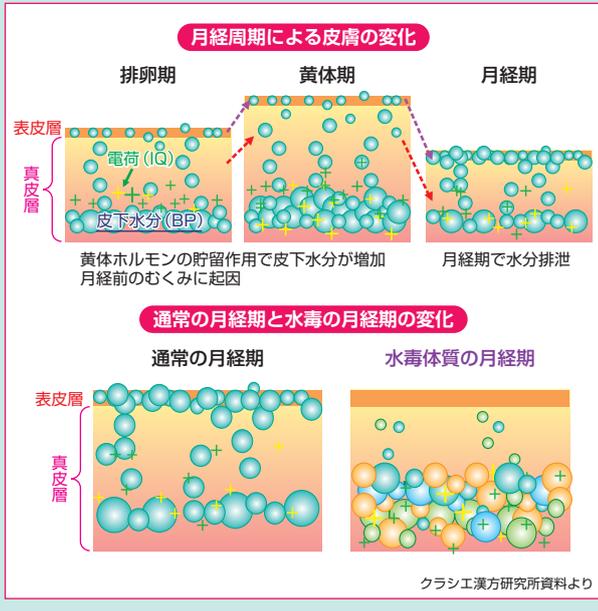
野本 肌荒れは、皮膚に水が偏在している水毒患者さんに起こりやすいです。月経がある女性で水毒体質だと月経前の不調が月経後も続くため、肌荒れがなかなか治りません(図1)。

小川 このような患者さんには、何をを使うのですか。

野本 第一選択は当帰芍薬散です。小さいニキビが出て色白で肌がカサカサする方によく用いるのですが、肌荒れにも奏効します。このような病態の場合、皮膚疾患に頻用される十味敗毒湯は不向きです。

小川 水毒体質の方は脾胃が弱っていることが多いので、十味敗毒湯だともたれるような気がします。

図1 月経周期と皮膚との関係



小川 恵子 先生

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

III 尋常性痤瘡に対する 十味敗毒湯の効果

小川 野本先生は、積極的に漢方薬の臨床成績に関する報告をされていますが、中でも十味敗毒湯の酸化ストレスへのアプローチに関する報告に興味深く拝見しました。

野本 尋常性痤瘡 (アダルトニキビ) の女性患者さん53名を対象とした十味敗毒湯の成績をご紹介します。アダルトニキビの好発部位は顎やフェイスラインですが、重症度分類では軽症 (片顔に炎症性皮疹が5個未満) であっても、抗生物質やアダパレンでは効果が得られにくい部位です。そこで、クラシエ十味敗毒湯 9.0g/日 (常用量の1.5倍量) を3週間服用していただいたところ、投与後には炎症性皮疹、非炎症性皮疹のいずれも有意に減少しました (図2-①: 次の頁参照)。

また、女性の痤瘡が難治な理由に、ストレス社会で問題となる活性酸素の増加やバランスの悪い食事による抗酸化力の低下があります。酸化ストレスに及ぼす十味敗毒湯の影響を、血中の活性酸素代謝物 (d-ROM) と生体抗酸化力 (BAP) で検討しました。その結果、血中d-ROM値は十味敗毒湯の服用前高値群においてのみ有意な低下が認められ (図2-②: 次の頁参照)、血中BAP値は十味敗毒湯の服用前低値群においてのみ有意な上昇が認められました (図2-③: 次の頁参照)。さらに、自覚的改善度とd-ROM値の関係をみると、「よかった」と思う方 (改善群) のd-ROM値が有意に低下しました (図2-④: 次の頁参照)。つまり、

皮膚症状が改善し、ご自身がよくなったと思うと全身の酸化ストレスが改善するという事です。美容医療は「医師がやりたい医療ではなく、患者さんが喜ぶ医療」をすることが重要であることを再認識しました。

十味敗毒湯は皮膚疾患に幅広く使用可能な処方ですが、胃腸虚弱の方は対象から除いています。また、クラシエの十味敗毒湯は桜皮が配合されていますが、桜皮は真皮線維芽細胞におけるエストロゲン産生誘導作用を有することが確認されており (図3: 次の頁参照)、より有効であることを実感しています。

小川 最近の若い患者さんの多くは粉薬を好まれません。十味敗毒湯には錠剤があることも治療上のメリットだと思います。また、通常量の1.5倍量の投与については、清熱作用や利水作用を期待して処方する漢方薬の場合でも、増量しないと効果がないことがありますので、納得できますね。

野本 アダルトニキビの患者さん122名を対象に、十味敗毒湯の1.5倍量を3週間服用していただいた検討でも79.5%に改善がみられました (図4: 次の頁参照)。

飲み方の工夫も必要です。十味敗毒湯投与による酸化ストレスの検討では、1回に2包 (6g) の服用で2週間後には

図2 十味敗毒湯服用前後の抗酸化作用に関する検討

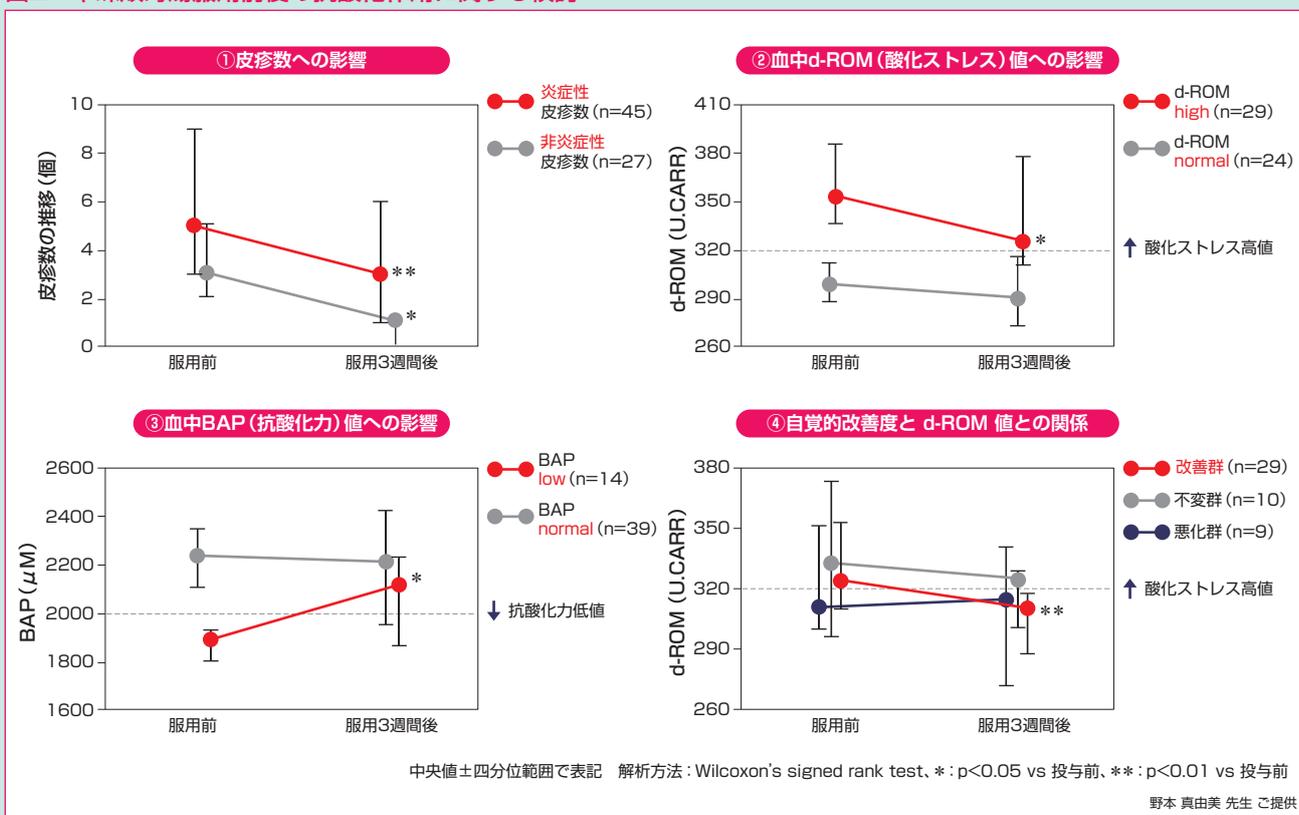


図3 桜皮エキスの皮膚線維芽細胞におけるエストロゲン産生誘導作用について

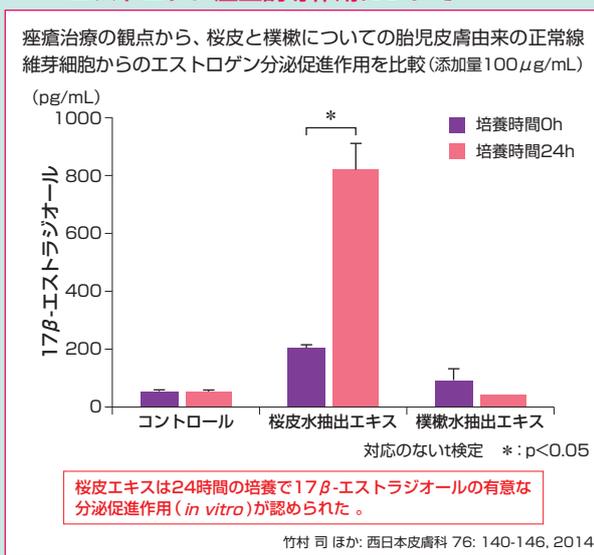
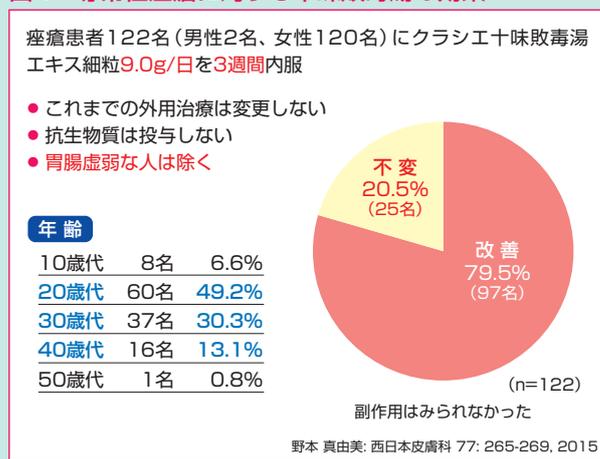


図4 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の効果



活性酸素値がかなり低下するのですが、1回1包(3g)では変化がない方がいらっしゃいます。さらに服用する時間帯によっても効果は変わります。朝昼夜に各1包を服用するよりも、朝に2包・夜に1包の服用で、効果をより実感する患者さんもいます。このように、急性増悪期には2包同

時の服用は有効だと思います。

もう一つ重要なことは、服用期間です。慢性炎症性疾患には漢方薬の長期服用が必要という患者さんのイメージを払拭するために、3週間という短期間で結果が出る治療を行っています。

その後は常用量の2包(6g)に戻していますが、減量による痤瘡の再燃がないところも漢方治療の魅力のひとつだと思います。



IV アンチエイジングにおける漢方治療の役割

小川 先生は食事指導などにも力を入れられているとうかがっています。

野本 食養生によって内側からきれいになった皮膚は、外用薬の塗布で症状を抑えた皮膚とは美しさが異なるので、食養生は非常に重要だと思っています。しかし、医学部では栄養学をきちんと学ぶ機会がないためか、食との関係には否定的な先生も少なくありません。皮膚の病気や老化の一因は食べ物にあるとご説明すると、これまで食事と皮膚の状態とは関係ないと説明を受けてきた患者さんの中には混乱される方もいます。

小川 江部洋一郎先生(江部医院 院長、高尾病院 名誉院長)は、糖質制限をいち早く取り入れられました。私も糖が老化を促進するというのを患者さんに説明するのですが、やはり納得していただけません。

野本 当院では、「甘いものを食べ続けると20年後の皮膚はこうなります」というような実際の画像を患者さんにお見せします。言葉や文章よりも、ビジュアルで示すことで患者さんの意識は大きく変わります。

日本人の場合、同じ糖質でもお米は問題がなく、小麦を食べると血中の特異的IgG抗体が上昇する方が当院の検討でも多いです。IgG抗体は食べ物の摂取量に比例するとされていますが、日本人は毎日米を食べているにもかかわらずお米にほぼ反応しないので、やはり日本人には和食が適しているのだと思います。

最近Inflammaging(微小炎症による加齢の促進)という言葉が散見されるように、皮膚だけでなく全身の炎症コントロールがアンチエイジングにつながります。3食和食にして、漢方薬を飲んで、早寝早起きをするだけで、人生が変わったと言われる方も多数いらっしゃいます。

小川 確かに、驚くような生活習慣をお持ちの方がいらっしゃいますね。

野本 スキンケアについても同様です。たとえば、皮膚のトラブルの原因にシャンプーの使いすぎがあります。しかし、シャンプーの適量を学校で習った方はいらっしゃいません。ですから、食事やスキンケアで患者さんご自身が「これが普通」だと思っているものに、医療者が悪化因子を発見し、それを取り除くことも大切だと思います。皮膚に関して言えば、外部の環境因子については知られているのですが、食事との関係ということになると注目度は低いと思います。

小川 食事の他に、アンチエイジングにおいて重要なことは何でしょうか。

野本 アンチエイジングには「食事・運動・睡眠・ご機嫌」の4つが重要です。特に、「ご機嫌」、すなわち心を整えることを皮膚科医がサポートできる場所は漢方治療の良さだと思います(図5)。

小川 運動についてはいかがでしょうか。中年期以降に、明らかに虚しているにもかかわらず、脅迫的に運動する方がいらっしゃいます。

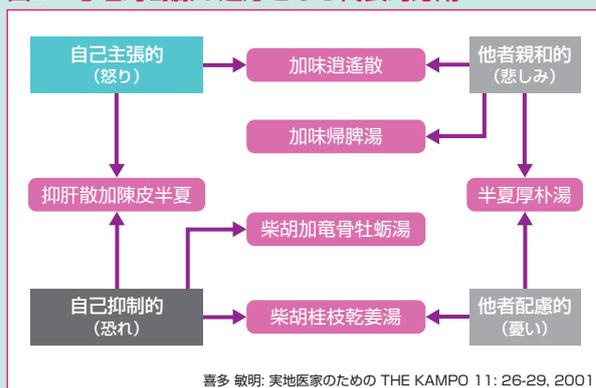
野本 40歳代以降の過度な運動は、ピルや鉄剤の服用と同様に大量の活性酸素を産生します。10~20歳代から運動習慣のある方は良いのですが、中年期以降にアンチエイジングに目覚めていきなり過度な運動を始める方は、酸化ストレスの影響が大きくなります。また、皮膚の老化原因の8割は光老化と言われており、屋外で過ごす時間の長い方は眼も含めて光老化が起こりやすくなります。現在、皮膚にはよい美容医療があり“マイナス5歳肌”の実現が可能な時代ですが、眼だけは症状が進むと手術以外に治療法がありません。眼の機能は、脳の機能や概日リズムにも大きく影響します。屋外で過ごすときはサングラスやメガネが頭に浮かびますが、必ずサングラスを着用することをお勧めします。手を打つのは皮膚よりまず眼。そのことに気づいて以来、サングラスやメガネのプロデュースも始めています。本日かけているメガネもUV99.9%、ブルーライト50%カットのメガネです。



V 皮膚科医療にこそ漢方治療が求められる

小川 皮膚科にも漢方治療に否定的な先生がいらっしゃるとは思いますが、私は皮膚科こそ漢方治療を取り入れている

図5 心理的葛藤の適応となる代表的方剤



ただきたい診療科だと思っています。

野本 おっしゃるとおりです。皮膚科には、西洋医学的な診察で病名にまではたどり着いたけれどその先の治療法がないという疾患や、慢性疾患が多くあります。まさに漢方治療の出番だと思うのですが、生体の自然治癒力をベースにご説明すると、エビデンスがないということだとたんに興味を失われるようです。

小川 抗炎症作用を有する薬物による治療も重要ですが、内部から表出する他の要因への対処として漢方治療は非常に適しています。

野本 私は基礎研究も重要と考えて、現在も大学院でアトピー性皮膚炎やニキビに対する漢方薬の研究をしています。たとえば、アトピー性皮膚炎には十味敗毒湯が著効することはモデルマウスでも確認していますが、内側からきれいになった皮膚は、外用薬の塗布で炎症を抑えた皮膚とはまったく違います。

小川 漢方専門医との間でもう少しコミュニケーションが取れば、結果として、求められているエビデンスの構築につながるのではないかと思います。最近、漢方薬の「アンチョコ本」を目にしますが、それを見て漢方薬に興味を持ったとしても、病名投与で効かないと、「やっぱり漢方薬は効かない」となってしまうのではないのでしょうか。

野本 皮膚の乾燥や抜け毛などは「血」のトラブルによるものだからと、血に関連する処方を選択され、「水」のトラブルと習った病態には水に関連する処方を選択されます。しかし、血・水はどちらも「気」が包括する概念として理解しないままに関連処方だけをいくつも変えても何ら効果はありません。

小川 同感です。「瘀血」と習うと、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、桃核承気湯を教科書的に選択されますが、それだけでは満足できる効果にはつながりません。

野本 たとえば、強いのぼせを訴える更年期女性には、気逆の所見が主になっているので、駆瘀血剤だけで対応できないことも多いと思います。女性の瘀血を治す3大処方を使っても更年期が改善しないから、漢方薬は効かないと思っている人もいます。

小川 私もそれが残念で、「女性の漢方」※2という本を出版し、女性に多い疾患や病態の治療をチャート式にまとめました。

野本 一般皮膚科や美容医療をご専門とされる先生でもチャート式なら、それに沿って診療できます。また、スコア化されていれば「どれが瘀血なのですか」という問いに対



しても、瘀血スコアが〇点です」といえばご理解いただきやすいと思います。チャート式やスコア化を導入することによって、より再現性の高い治療ができるようになります。

日本には、西洋医学を学んだ医師が漢方治療もできるという、他の国にはない大きな特徴があります。気血水のスコア化は、寺澤捷年先生(千葉中央メディカルセンター 和漢診療科 部長)が提唱されましたが、エビデンス重視の医師が漢方治療に目を向けてくださるよいきっかけになったと思います。私も引き続き基礎・臨床研究を進め、患者さんに喜んでいただける治療が普及することを願っています。

小川 ご開業されてお忙しい最中に、志をもって医療に取り組んでおられる野本先生の姿勢に感激しました。先生のご研究の結果を楽しみにお待ちしております。

本日はありがとうございました。



※1

野本真由美(著)
日本抗加齢美容医療学会(編集)
美容皮膚科で生きる漢方

三恵社

※2

小川恵子(著)
女性の漢方
すぐに使えるライフステージ別処方

中外医学社

桂枝茯苓丸 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

桂枝茯苓丸の「方剂薬理シリーズ」¹⁾は、1995年6月に発表されているので、本稿ではそれ以降に発表された桂枝茯苓丸の基礎薬理試験についてまとめる。

正常動物

山田ら²⁾は、ウサギを用いて桂枝茯苓丸の血流に対する作用を検討した。ウサギに医療用桂枝茯苓丸エキス(以下KBGと略す)原末(ヒト常用量の約7倍量に相当)を単回経口投与し、その後の心拍数、網膜中心動脈、外眼動脈の血流速度を超音波パルスドプラ法により測定した。桂枝茯苓丸投与群では、投与15分後と6時間後から7日後までの間の測定において、有意に心拍数が上昇した。網膜中心動脈の平均流速は2時間後から7日後まで有意に上昇し、末梢血管抵抗指数は45分後まで有意に増加した。外眼動脈の平均流速は2時間後および6時間後にものみ有意に高値を示した。桂枝茯苓丸は外眼動脈よりもむしろ網膜中心動脈の血流に対して血流改善作用を示すことが推測された。

自然発症非アルコール性脂肪肝炎(NASH)モデル

Takahashiら^{3, 4)}は、自然発症NASHモデルマウスを用いて、桂枝茯苓丸の作用を検討した。レプチン受容体欠損マウスに、KBG(製剤が原末かが不明、製剤ならヒト常用量の約2倍量、エキス原末なら約8倍量)を1.5%含む高脂肪食で6週間飼育し、血清と肝臓を採取した。正常コントロール群は普通餌で飼育した。高脂肪食で飼育した群では、血清中AST、ALT、グルコース、レプチン、アディポネクチンの各濃度が有意に上昇し、インスリン濃度の増加傾向がみられたが、桂枝茯苓丸投与群では、インスリン、レプチン、アディポネクチンの各濃度が有意に抑制された。肝臓の病理組織学的評価では、桂枝茯苓丸投与群では認められなかった。次に、同マウスをメチオニン・コリン欠乏食で4週間飼育して、脂肪肝を誘導した。正常コントロール群と比較して、メチオニン・コリン欠乏食で飼育した群では、血清中AST、ALT、総コレステロール、レプチン、アディポネクチンの各濃度が増加し、トリグリセリド、グルコース、インスリン濃度が減少していたが、桂枝茯苓丸投与群ではレプチン濃度が有意に回復していた。肝臓の病理組織学的評価では、桂枝茯苓丸投与群において、ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色切片における脂肪変性、小葉における炎症性病変、バルーン化、脂肪肝、線維化の各スコアには差は認められなかったが、シリウスレッド染色切片での陽性面積や、抗平滑筋アクチン抗体を用いた免疫染色切片での陽性面積は、有意な改善が認められた。また、肝臓におけるトランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1 mRNA発現量、マロンジアルデヒド(MDA)量も、桂枝茯苓丸投与群で有意に減少していた。以上のことから、桂枝茯苓丸は高脂肪食に依らないNASHに対して有用性を示すことが期待された。

チオアセトアミドによる小結節性肝硬変モデル

Yamamotoら⁵⁾は、チオアセトアミドによる小結節性肝硬変モデルで桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットをKBG製剤(ヒト常用量の約7倍量)とチオアセトアミドを含有する飼料で10週間飼育し、血液と肝臓を採取した。チオアセトアミドにより血清ALP、 γ -グロブリン、IV型コラーゲンの各濃度が上昇したが、桂枝茯苓丸投与群では γ -グロブリン濃度において有意な抑制が認められた。アザン染色による肝線維化の病理組織学的評価でも、改善傾向が認められた。桂枝茯苓丸は肝保護作用を有することが期待された。

高コレステロール食による脂質異常症、動脈硬化、脂肪肝モデル

Sekiyaら⁶⁻⁸⁾は、高コレステロール食による脂質異常症・動脈硬化モデルウサギを用いて、桂枝茯苓丸の作用を検討した。ウサギに、コレステロールを1%、桂枝茯苓丸の生薬末を1%含む餌(ヒト常用量の約6倍量)を摂取させながら8週間飼育し、血液と胸部大動脈を採取した。血漿中の脂質濃度は桂枝茯苓丸投与群では認められなかったが、胸部大動脈に発生したプラークの面積は有意に減少していた。また、同モデルで4週間飼育したウサギから採血したところ、血漿中脂質濃度には差は認められなかったものの、血漿中過酸化脂質の濃度が桂枝茯苓丸投与群において有意に減少していた。血液から好中球を分離し、N-ホルミルメチオニロイルシルフェニルアラニン(fMLP)およびミスチン酸ホルボール酢酸塩(PMA)で刺激したときに発生する活性酸素は、桂枝茯苓丸投与群から調製した好中球で有意に増加していた。胸部大動脈から血管リングを調製したときの内皮依存性弛緩作用は、桂枝茯苓丸投与群では認められなかった。さらに、ウサギに、コレステロールを1%、KBG原末を1%含む餌(ヒト常用量の約10倍量)を摂取させながら8週間飼育したとき、血清中のクレアチンキナーゼ、過酸化脂質濃度は、桂枝茯苓丸投与群で有意に減少していた。

Qianら⁹⁾は、高コレステロール食による脂質異常症モデルラットを用いて桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットをKBG原末を1%含む高コレステロール飼料(ヒト常用量の約7倍量)で12週間飼育した。高コレステロール食での飼育により、体重、肝重量、血清コレステロール濃度、血清中ALT、ALP、血清中細胞間接着分子1(ICAM-1)、レチノール結合タンパク質(RBP)4濃度、肝臓および脂肪組織におけるRBP4、心臓由来脂肪酸結合蛋白質、皮膚型脂肪酸結合蛋白質、単球走化性タンパク質(MCP)1、C-Cケモカイン受容体(CCR)2の各mRNA発現量、腹大動脈におけるICAM-1発現量がそれぞれ増加したが、桂枝茯苓丸投与群では血清中ALT、ALP、ICAM-1濃度、肝臓および脂肪組織中CCR2 mRNA発現量、腹大動脈におけるICAM-1発現量において有意な回復が認められた。

Fujimotoら¹⁰⁾は、ウサギを高脂肪食で飼育したときに生じる脂肪肝に対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。ウサギを、KBG原末

を1% (ヒト常用量の約24倍量)、コレステロールを1%含む餌で12週間飼育した。一晚絶食の後に採血し、屠殺後に生理食塩水で肝臓を灌流して解析を行った。普通餌飼育群と比較して、コレステロール負荷群では体重が有意に減少し、肝臓の重量、血中および肝組織中の脂質濃度、TGF- β 1とヒアルロン酸の濃度、血中および肝臓中の脂質過酸化物の濃度、尿中8-OHdGの濃度の有意な増加が認められたが、桂枝茯苓丸投与群では血中総コレステロール、LDL、遊離脂肪酸濃度、ヒアルロン酸濃度、アディポネクチン、脂質過酸化物の濃度、肝組織中の総コレステロール、遊離コレステロールの濃度、尿中8-OHdG濃度、それぞれの値が有意に回復していた。肝臓の病理組織学的評価では、コレステロール負荷群で見られた肝臓における線維化、星状細胞における脂肪細胞分化関連タンパク発現量の増加が、桂枝茯苓丸投与群では改善していた。

以上のことから、桂枝茯苓丸の血中脂質増加抑制作用は弱いものの、血管における動脈硬化病変の発症および肝臓に対する保護作用があることが期待された。

自然発症糖尿病モデル

Gotoら^{11, 12)}は、自然発症糖尿病モデル(WBN/Kob)ラットを用いて、桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットを桂枝茯苓丸の生薬末を1%または3%含む餌(ヒト常用量の約3、10倍量)で30週間飼育した後、胸部大動脈を摘出し、血管リングを調製、マグヌス装置で張力を測定した。アセチルコリンによる内皮依存性血管弛緩率は、3%桂枝茯苓丸投与群で有意に増加した。N^o-ニトロ-L-アルギニンメチルエステル(L-NAME、NO合成酵素阻害剤)の存在下で、キサンチンとキサンチンオキシダーゼとを反応させたときに産生する酸素ラジカルにより生じる血管の収縮、ならびにホスホリパーゼA2による血管の収縮は、桂枝茯苓丸投与群において用量依存的に有意に低下していた。血清中のNO代謝物の濃度は、桂枝茯苓丸投与群において用量依存的に有意に減少していた。血液の粘度は、桂枝茯苓丸投与群で有意に低下していた。

また、同モデルに桂枝茯苓丸の生薬末を3%含む餌で25週間飼育したときの摘出血管において、アンジオテンシンIIによる血管収縮率は、桂枝茯苓丸投与群において有意に減少していた。SELDI-TOF-MSによる血漿プロテオーム解析の結果、分子量3280、3612、4459、4490、6506の5つのシグナルにおいて、対照群と比較して有意な変化が認められた。

また、Nakagawaら^{13, 14)}は、同モデルラットで誘導した糖尿病性腎症に対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラット(血糖値200 mg/dL以上のもの)に対して、生薬から調製した桂枝茯苓丸エキスを1%または3%含む餌(ヒト常用量の約6倍、18倍量)で30週間飼育した。コントロール群と比較して桂枝茯苓丸投与群では、用量依存的に体重と腎組織中スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性が増加し、血清中クレアチニン、チオバルビツール酸反応物質(TBARS、過酸化物質のパラメーター)の各濃度と、腎臓重量、腎組織中のTBARSと終末糖化産物(AGEs)の濃度、尿中タンパク質量の用量依存的な有意な減少が認められ、体重、血清中TBARS濃度、尿中タンパク質量は3%投与群から、それ以外は1%投与群から有意差を認めた。血糖値は、桂枝茯苓丸投与群で有意な変化は認められなかった。腎臓の病理組織学的評価では、糸球体硬化、血管性病変、尿管病変、いずれも1%投与群から用量依存的に有意な改善が認められた。

さらに同モデルラットを高脂肪食で18週間飼育し血糖値200 mg/dL以上となったものに対して、生薬末で調製した桂枝茯苓丸

を3%含む餌(ヒト常用量の約10倍量)でさらに25週間飼育した。コントロール群と比較して桂枝茯苓丸投与群では、腎臓と肝臓の重量、血中クレアチニン濃度、尿中タンパク質濃度、尿中8-OHdG濃度、肝臓および腎臓中の過酸化脂質量、腎皮質中のTGF- β 1量、フィブロネクチン量、それぞれの減少が認められたが、体重と血中脂質濃度、BUN、AST、ALTには差は認められなかった。

ストレプトゾトシンによる糖尿病性腎障害モデル

Nakagawaら¹⁵⁻¹⁷⁾は、ストレプトゾトシンによる糖尿病性腎症モデルラットでの桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットに麻酔下で左腎の半分を摘出し、その7日後に右腎の全摘手術を行った。その後、ストレプトゾトシンを腹腔内に注射して糖尿病性腎症ラットを作成した。その後、KBG原末(ヒト常用量の約4倍量)を1日1回、強制経口投与しながら5週間飼育し、血液、腎臓および尿を採取した。正常群と比較して、コントロール群では、体重とクレアチニンクリアランスの有意な減少と、腎臓の重量、血清中のグルコース、糖化タンパク質、尿素窒素、トリグリセリドとMDAの各濃度、腎組織中のAGEs、ソルビトールの各濃度、尿中タンパク質濃度が有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群ではいずれも有意に改善していた。

続けて同モデルラットで、ストレプトゾトシン投与後、生薬から抽出して調製した桂枝茯苓丸エキスを同用量で飲水として投与しながら10週間飼育し、血液、腎臓および尿を採取した。正常群と比較してコントロール群では、体重の有意な減少と、腎臓の重量、尿量、血清中のグルコース、糖化タンパク質、クレアチニン、MDAの各濃度、腎組織中のAGEs濃度、尿中タンパク質濃度がそれぞれ有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群では、腎臓の重量、血清中のグルコース、糖化タンパク質、クレアチニン、MDAの各濃度、尿中タンパク質濃度が有意に改善していた。また、投与4週後、8週後に測定した収縮期血圧では、正常群と比較してコントロール群で有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意な変化は認められなかった。腎臓の病理組織学的評価では、糸球体の浸出性病変スコアの有意な改善が認められた。

同モデルで、ストレプトゾトシン投与後、生薬から抽出して調製した桂枝茯苓丸エキス50、100、200mg/kg/日(ヒト常用量の約1.4、3、6倍量)を1日1回、強制経口投与しながら15週間飼育した。3週毎に測定した血糖値では、正常群と比較してコントロール群ではいずれの時期でも有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群では100および200mg/kg/日投与群において、6週目以降で有意に減少していた。3週毎に測定した尿中タンパク質量は、正常群と比較してコントロール群ではいずれの時期でも有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群では200 mg/kg/日投与群において、15週目で有意に減少していた。体重は、正常群と比較してコントロール群ではいずれの時期でも有意に減少していたが、桂枝茯苓丸投与群ではいずれの投与量群においてもコントロール群と比較して有意な差は認められなかった。15週後に屠殺し、血液、腎臓および尿を採取した。正常群と比較してコントロール群では、血清中の糖化タンパク質、尿素窒素、クレアチニン、トリグリセリド、総コレステロール、MDAの各濃度の有意な増加と総タンパク質とアルブミン濃度の有意な減少、腎組織中のAGEs、MDA、ソルビトールの各濃度の有意な増加が認められたが、桂枝茯苓丸投与群では、血清糖化タンパク質、尿素窒素、トリグリセリド、総タンパク質、アルブミン、MDAの各濃度、腎組織中AGEs濃度の用量依存的な改善が認められ、腎組織中AGEsでは50mg/kg/日投与群から、血清中糖化タンパク質、尿素窒素、総タンパク質、MDAの各濃度では100mg/

kg/日投与群から、血清中アルブミン濃度、トリグリセリド濃度では200mg/kg/日投与群から、有意な差を認めた。また、腎組織中ソルビトール濃度は、100mg/kg/日投与群でのみ有意な改善を認めた。腎臓の病理組織学的評価では、糸球体のびまん性および結節性病変スコアが100mg/kg/日投与群から、浸出性病変スコアと糸球体への硝子様物質の沈着と腎細小動脈硝子化スコアでは200mg/kg/日投与群から、それぞれ用量依存的に有意な改善が認められた。

自然発症脂質異常症モデル

Nakagawaら¹⁸⁾は、脂質異常症(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty, OLETF)ラットを用いて桂枝茯苓丸の作用を

検討した。ラットに対して、生薬から調製した桂枝茯苓丸末を3%含む餌(ヒト常用量の約25倍量)で、6週間飼育した。コントロール群と比較して桂枝茯苓丸投与群では、肝臓重量、肝臓中トリグリセリド量、血中グルコース、インスリン、アディポネクチンの各濃度には差は見られなかったが、肝臓中総コレステロール、血中総コレステロール、トリグリセリド濃度、レプチン濃度、グルコース負荷試験での血中グルコース濃度の増加を有意に抑制し、また、骨格筋中のTNF- α 濃度を有意に低下させた。精巣上体脂肪組織中の白色脂肪細胞の数は、桂枝茯苓丸投与群で有意に増加していた。

以上のことから、桂枝茯苓丸には、少なくとも抗酸化活性により、糖尿病の時に見られる血管障害、腎障害を保護する作用を示すことが推測された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物	山田ら ²⁾	Dutch種家兔(♀) (2.4kg, n = 15)	KBG 0.2g/kg単回経口投与	網膜中心動脈の流速(↑)
NASHモデル	Takahashiら ^{3, 4)}	db/dbマウス(♂) (8週齢, n = 6)	KBG 1.5%含有餌投与 (4, 6週間)	インスリン、レプチン、アディポネクチン(↓) 肝臓の線維化、肝臓TGF- β 1 mRNA発現量とMDA(↓)
小結節性肝硬変モデル	Yamamotoら ⁵⁾	Wistarラット(♂) (3週齢, n = 5)	KBG製剤 1g/kg/日含有餌投与 (10週間)	γ -グロブリン(↓)
高コレステロール食による脂質異常症、動脈硬化、脂肪肝モデル	Sekiyaら ^{6, 7)}	日本白色種兔(♂) (2kg, n = 6, 8)	生薬末 1%含有餌100g/日投与 (4, 8週間)	胸部大動脈のプラーク面積、血漿中過酸化脂質(↓) 好中球の刺激に伴う活性酸素発生量(↑)
	Sekiyaら ⁸⁾	日本白色種兔(♂) (2kg, n = 6)	KBG 1%含有餌100g/日投与 (8週間)	血清中クレアチンキナーゼ、過酸化脂質(↓)
	Qianら ⁹⁾	Wistarラット(♂) (8週齢, n = 5)	KBG 1%含有餌25g/日投与 (12週間)	血清中ICAM-1、ALT、ALP、肝臓・脂肪組織中CCR2 mRNA発現量、 腹大動脈ICAM-1発現量(↓)
	Fujimotoら ¹⁰⁾	日本白色種兔(♂) (2kg, n = 8)	KBG 1%含有餌投与 (12週間)	血中T-CHO、LDL、FFA、ヒアルロン酸濃度、アディポネクチン、 脂質過酸化物、肝臓中T-CHO、F-CHO、尿中8-OHdG(↓) 肝線維化、星状細胞活性化(↓)
自然発症糖尿病モデル	Gotoら ^{11, 12)}	WBN/Kobラット(♂) (24週齢, n = 7)	生薬末 1, 3%含有餌投与 (25, 30週間)	内皮依存性血管弛緩率(↑) 血清中NO代謝物、血液粘度、血管収縮率(↓)
	Nakagawaら ^{13, 14)}	WBN/Kobラット(♂) 血糖値200mg/dL以上 (42, 45週齢, n = 8, 10)	エキス 1, 3%含有餌投与 (25, 30週間)	体重、腎組織中SOD活性(↑) 腎臓重量、血清中クレアチニン、TBARS、腎組織中TBARS、 AGEs、TGF- β 1、フィブリンゲン、尿中タンパク質、8-OHdG、肝臓・ 腎臓中過酸化脂質量(↓)
ストレプトゾチンによる糖尿病性腎障害モデル	Nakagawaら ^{15, 16)}	Wistarラット(♂) (160~170g, n = 8)	KBG 150mg/kg/日経口投与 (5, 10週間)	体重、クレアチニンクリアランス(↑) 腎臓重量、血清中グルコース、糖化タンパク質、尿素窒素、TG、MDA、 腎組織中AGEsとソルビトール、尿量、尿中タンパク質(↓) 糸球体の浸出性病変スコア(↓)
	Nakagawaら ¹⁷⁾	Wistarラット(♂) (160~170g, n = 10)	エキス 50, 100, 200mg/kg/日経口投与 (15週間)	血清中グルコース、糖化タンパク質、尿素窒素、TG、MDA、腎組織中 AGEs、尿中タンパク質、腎組織病変スコア(↓) 総タンパク質、アルブミン(↑)
自然発症脂質異常症モデル	Nakagawaら ¹⁸⁾	OLETFラット(♂) (45週齢, n = 8)	生薬末 3%含有餌30g/日投与 (6週間)	血中グルコース、T-CHO、TG、骨格筋中TNF- α (↓) 精巣の白色脂肪組織数(↑)

(T-CHO: 総コレステロール、F-CHO: 遊離コレステロール、TG: トリグリセリド、FFA: 遊離脂肪酸)

【参考文献】

- 1) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 桂枝茯苓丸. 漢方医学 19: 194-199, 1995
- 2) 山田利津子 ほか: 桂枝茯苓丸の眼循環動態に及ぼす効果. 日本眼科紀要 52: 846-849, 2001
- 3) Takahashi Y, et al.: Japanese herbal medicines shosaikoto, inchinkoto, and juzentaihoto inhibit high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in db/db mice. *Pathol Int* 64: 490-498, 2014
- 4) Takahashi Y, et al.: Inhibitory effects of Japanese herbal medicines sho-saiko-to and juzu-taihoto on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS One* 9: e87279, 2014
- 5) Yamamoto M, et al.: The inhibitory effects of single and combined administration of Sho-saiko-to, red ginseng, Keishi-bukuryo-gan and Hochu-ekki-to on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. *J Trad Med* 14: 121-128, 1997
- 6) Sekiya N, et al.: Keishi-bukuryo-gan prevents the progression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbit. *Phytother Res* 13: 192-196, 1999
- 7) Sekiya N, et al.: Keishi-bukuryo-gan preserves the endothelium dependent relaxation of thoracic aorta in cholesterol-fed rabbit by limiting superoxide generation. *Phytother Res* 16: 524-528, 2002
- 8) Sekiya N, et al.: Oren-gedoku-to and Keishi-bukuryo-gan-ryo inhibit the progression of atherosclerosis in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Biol Pharm Bull* 28: 294-298, 2005
- 9) Qian W, et al.: Effects of Kampo Formulas on the Progression of Hypercholesterolemia and Fatty Liver Induced by High-Cholesterol Diet in Rats. *Yonago Acta Medica* 57: 147-158, 2014
- 10) Fujimoto M, et al.: Evidence-based efficacy of Kampo formulas in a model of non alcoholic fatty liver. *Exp Biol Med* 233: 328-337, 2008
- 11) Goto H, et al.: Effects of Keishi-bukuryo-gan on vascular function and hemorheological factors in spontaneously diabetic (WBN/kob) rats. *Phytomedicine* 11: 188-195, 2004
- 12) Goto H, et al.: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. *J Trad Med* 22: 237-243, 2005
- 13) Nakagawa T, et al.: Amelioration of kidney damage in spontaneously diabetic WBN/Kob rats after treatment with Keishi-bukuryo-gan. *J Trad Med* 20: 156-164, 2003
- 14) Nakagawa T, et al.: Protective effects of keishibukuryogon on the kidney of spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *J Ethnopharmacol* 110: 311-317, 2007
- 15) Nakagawa T, et al.: A study of Kampo medicines in a diabetic nephropathy model. *J Trad Med* 18: 161-168, 2001
- 16) Nakagawa T, et al.: Evaluation of Keishi-bukuryo-gan in a diabetic nephropathy model by comparison with aminoguanidine, butylated hydroxytoluene and captopril. *J Trad Med* 19: 200-208, 2002
- 17) Nakagawa T, et al.: Therapeutic usefulness of Keishi-bukuryo-gan for diabetic nephropathy. *J Pharm Pharmacol* 55: 219-227, 2003
- 18) Nakagawa T, et al.: Keishibukuryogon ameliorates glucose intolerance and hyperlipidemia in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) rats. *Diabetes Res Clin Pract* 80: 40-47, 2008

柴朴湯

本朝経験方

組成	柴胡7, 半夏5~8, 茯苓4~5, 黄芩・大棗・人参・厚朴各3, 甘草2, 蘇葉2~3, 生姜1~2
主治	肝気鬱結, 痰結
効能	疏肝理気, 化痰

プロフィール

柴朴湯は小柴胡湯と半夏厚朴湯の合方で、本朝経験方である。湯本求真が『漢方と漢薬』で百日咳に用いた報告が初出とされ¹⁾、昭和20年代には喘息にしばしば用いられていたようである。その後昭和40年代になり、細野史郎が柴朴湯と命名したと言われている。柴朴湯の名は元末明初の『証治要訣』、『証治類方』等に見ることが出来るが²⁾、内容は現在のものと異なる。

方解

柴朴湯は、疏肝・理気・化痰の薬物で構成されている。柴胡は疏肝作用により肝気鬱滞を改善する。蘇葉は肺気を発散し、厚朴は理気作用によって胸悶を軽快させる。半夏は燥湿化痰作用が強く、生姜と共に痰湿を下降させる。茯苓は滲湿利水すると共に化痰に働く。人参・甘草・大棗は健脾補脾に働く。黄芩は肺熱と肝火を清し、痰湿が停滞して化熱するのを防ぐ。

四診上の特徴

山田は、柴朴湯の使用目標について、小柴胡湯の適応症に精神不安、抑鬱傾向や喘息症状などを伴うもので、胸脇苦満を呈し心下部に膨満感があると述べている²⁾。また中田は、本方の特徴は痙攣性の咳嗽であり、小児に多くみられる。成人の場合は、のどに痰が引っかかり中々切れないと訴えることが多い。心下部の痞硬とどの痰がらみやイガイガ虫など咽喉の不快感が半夏厚朴湯の証で、この様な場合に胸脇苦満があれば本方が効果的であると書いている³⁾。

使用上の注意点

PIE症候群⁴⁾や間質性肺炎⁵⁾の報告が少なからずある。重症例では呼吸管理が必要になったものもあり、日頃より呼吸器症状の変化には注意を要する。その他アレルギー性膀胱炎の報告⁶⁾もみられる。

臨床応用

気管支喘息

喘息に対する報告は多いが⁷⁾、吸入薬が進化した近年のものは

ほとんどみられない。長野らは、46例の成人喘息患者への柴朴湯の効果を検討した。それによると、主に混合型、感染型で主に中等症、大半がステロイド使用者に対し3ヵ月から1年間投与したところ、重症度は月ごとに改善し、中等度改善以上で55.6%とかなりの改善率が示された。ステロイド投与量も月ごとに減少し、結果的に30.6%が離脱し減量は47.3%と明らかな節減効果を認めた⁷⁾。また江頭らは12ヵ月以上柴朴湯を投与した症例のアストグラフ法によるメサコリンの気道過敏性について検討した。その結果、投与前のデータと比較して7例/9例で臨床症状の改善に伴い気道過敏性は減弱する症例が多く、他の抗アレルギー剤と比較しても遜色ない効果が得られたと述べている⁸⁾。

その他の呼吸器疾患

玉置は、喀痰量が30g/日以上あり、且つ1ヵ月以上喀痰の喀出困難を訴えた慢性気管支炎、気管支喘息、気管支拡張症など23例の慢性呼吸器疾患に柴朴湯を投与した。その結果、2週間後より喀痰の量が減少し、8週目には59±11g/日から36±6g/日と有意に減少、喀痰の固形成分が有意に増加したが、呼吸機能は若干の改善であったと報告している⁹⁾。田村はインフルエンザ菌と緑膿菌感染を伴うDPBの患者6例に対し、緑膿菌ワクチンとエリスロマイシン、柴朴湯の併用療法を行った。その結果、2例で緑膿菌が陰性化し、2例で緑膿菌交代症が予防されていた。さらに1年半以上内服を継続した4例では、肺機能の著明な改善がみられ、うち2例ではレントゲン所見の改善も認められた¹⁰⁾。下田らは、慢性肺気腫の患者14例に柴朴湯を6ヵ月間投与し効果を検討した。それによると、痰の回数と量が有意に減少したが完全に消失はしなかった。また、アストグラフ法による気道過敏性はbronchial reactivityの改善は有意であったがbronchial sensitivityは不変であった。その他、咳や喘鳴は変化がなく、息切れや睡眠、PEFRは若干の改善がみられたと報告している¹¹⁾。

森は、感染を繰り返す小児に対し柴胡剤を用いた報告をしており、柴朴湯は幼児後半以降で喘息、咳、心理的側面の強い症例に対し、56%で効果をみたと述べている¹²⁾。この他、心因性の咳や呼吸困難感に対する報告もある^{13, 14)}。

咽喉頭異常感症

井上らは食道異常感症と診断された20例に対し半夏厚朴湯を、16例に柴朴湯を投与しその効果を検討した。その結果、症状が消失した有効例は半夏厚朴湯で18/20例、柴朴湯で14/16例。症状消失までの期間は半夏厚朴湯では1週間以内で40%、2週間以内で20%、4週間以内で25%、柴朴湯ではそれ

それぞれ50%、12.5%、19%であり、柴朴湯の方が早い傾向があった。また自覚症状では、飲食に関係なく喉に詰まる感じがある群では柴朴湯が半夏厚朴湯より有意に早期に症状が改善し、さらに柴朴湯は男女差では女性で、CMIではI、II領域で早期に効果をみる傾向があったと報告している¹⁵⁾。山際は柴朴湯とロフラゼブ酸エチル(メイラックス®)とトフィソバム(グランダキシン®)を2週間投与したのべ297例で治療効果を検討し、心的症状を有する咽喉頭異常感症の治療に於いて、柴朴湯は向精神作用を有する西洋薬に匹敵する有用性を持つことが示唆されたとしている¹⁶⁾。鈴木らは、甲状腺と副甲状腺の術後の患者77例を対象に、柴朴湯投与群と非投与群を封筒法で2群に分け3ヵ月間投与し、自覚症状と全身状態を観察した。その結果、頸部の疼痛や圧迫感、違和感、嚥下障害等の自覚症状は一部症状に改善効果を認めるが3ヵ月の時点で有意な差はなく、平均有効値で有意差がみられたと報告している¹⁷⁾。

精神神経科領域

村瀬らは、不安神経症14例、心気症15例、抑鬱神経症4例の計33例に柴朴湯を4週間投与し、うち27例で効果を検討した。その結果、著明改善4例、改善8例、やや改善11例、不変4例であり、やや改善以上は不安神経症11/13例、心気症8/10例、抑鬱神経症は4/4例であった。漢方的な診断をせず投与したが、精神的症状以外にも一般的な体調も改善しており、直接的な症状改善のみならずQOLの改善にも有用であると述べている¹⁸⁾。草野らは25例の舌痛症患者に対し12週間投与し、その4週間まで経過を観察した。その結果、12週目の投与終了時点でも有効率は高かったが投与終了2週、4週間後にも更に改善し、最終的には軽快以上は70%に改善がみられた。また、痛み以外の口腔内刺激症状に対しても同様に60%以上の症例で改善がみられた。また、不安、抑鬱、イライラ感などの精神神経的症状に対しても、投与4週間後で70%以上、前胸部圧迫感やのぼせ、易疲労感などの身体症状も50%以上の改善率となったと述べている¹⁹⁾。尾崎らは、自閉性に注目し柴朴湯を投与した結果を報告している。軽～中等度の不安感を標的症候として、12例に柴朴湯の追加投与を4週間行った。その結果有効な精神症状は、不安感、抑鬱気分、自閉性で、それぞれの有効率は2週/4週で66.7%/66.7%、66.7%/75.0%、33.3%/58.3%と後半は精神症状に有効であると考えられた²⁰⁾。

その他

耳鼻咽喉科領域で幾つかの報告がある。西田らは自覚的特発性耳鳴50例に対し柴朴湯を投与し、対照群で他の耳鳴30例に対し胃薬を投与した。それによると、有効率は柴朴湯で64%に対し対照群は33.3%と有意差を認め、78%で2週間以内に効果をみたと述べている²¹⁾。石毛らは咽喉の閉塞感などを目標に好酸球性中耳炎の症例に用いたところ、良好な経過でステロイドを中止できたと報告している²²⁾。頭頸部腫瘍に対する放射線治療の後遺症に対する柴朴湯の効果を検討した報告が複数みられる。菊池らは自覚症状を点数化し4週間投与の結果、口腔不快感と四肢冷感以外の症状は有意ではないが軽快し、患者のQOLを改善する可能性が示唆されたと述べている²³⁾。この他、

抗がん剤誘発の口内炎に対する報告もある²⁴⁾。

皮膚科領域では、慢性湿疹に用いた報告が幾つかある^{25, 26)}。永江は51例のアトピー性皮膚炎患者に対し8週間柴朴湯を投与し、中等度改善以上が51.1%、軽度改善以上83.0%であったと報告している²⁷⁾。

小野らは、上気道感染を抑制することでIgA腎症の悪化を防ぐ目的で柴朴湯を用いた結果を報告している。それによると、腎生検で診断を確定したIgA腎症10例に対し平均50ヵ月間柴朴湯を投与した。その結果、頻回に上気道感染を発症していた7例に於いて腎炎の所見が著明改善5例、改善1例で、1例は改善後悪化した。また、感染がみられなかった3例では不変2例、悪化1例であった。よって、柴朴湯の適応症例は頻回に上気道感染を生じるIgA腎症であると述べている²⁸⁾。

【参考文献】

- 湯本求真: 百日咳の療法(1). 漢方と漢薬 1: 128, 1934
- 山田光胤: 漢方処方 応用の実際 改訂7版: 186, 南山堂 東京, 2012
- 中田敬吾: 柴朴湯の歴史とその発展. 現代東洋医学 17: 149-152, 1996
- 宗田 良 ほか: 柴朴湯によりPIE症候群を併発した気管支喘息の1例. 日胸疾患誌 30: 662-667, 1992
- 築家直樹 ほか: 体外式膜型人工肺使用下に集学的治療を行い救命しえた柴朴湯が原因と考えられた薬剤性肺炎. 日呼吸誌 2: 799-803, 2013
- 吉井英樹 ほか: 柴朴湯によると思われるアレルギー性膀胱炎の2例. 小児科 38: 87-89, 1997
- 長野 準 ほか: 気管支喘息に対する柴朴湯の長期投与効果の検討. 呼吸 7: 76-87, 1988
- 江頭洋祐 ほか: 成人喘息に対する柴朴湯エキス剤の長期投与効果. 漢方と免疫・アレルギー 3: 167-174, 1990
- 玉置 淳: 気道粘液線毛輸送系に対する柴朴湯の効果. 第6回日本漢方治療シンポジウム講演内容集 6: 54-61, 1993
- 田村静夫: DPB(慢性びまん性細気管支炎)に対する柴朴湯を含む併用療法の経験. 漢方医学 11: 32-37, 1987
- 下田照文 ほか: 慢性肺気腫に対する柴朴湯の臨床効果と気道過敏性に対する影響. 漢方と免疫・アレルギー 6: 94-101, 1992
- 森 蘭子: 感染を繰り返す症例への小柴胡湯とその関連処方について. 日本小児東洋医学会誌 26: 79-83, 2013
- 白井希明: 心因性と考えられる長期にわたる「咳」に対する柴朴湯の使用経験. 漢方医学 25: 123-125, 2001
- 沖本二郎: 3年間の呼吸困難感に著効を示した柴朴湯投与の1例. 漢方診療 12: 4, 1993
- 井上有加 ほか: 食道異常感症に対する半夏厚朴湯と柴朴湯の効果比較. 新薬と臨牀 44: 1896-1902, 1995
- 山際幹和: 心的症状を有する咽喉頭異常感症に対する柴朴湯の効果. 漢方と最新治療 7: 353-358, 1999
- 鈴木真一 ほか: 甲状腺、上皮小体手術患者におけるツムラ柴朴湯の使用経験. Prog.Med. 14: 2254-2258, 1994
- 村瀬澄夫 ほか: 柴朴湯による神経症治療. 新薬と臨牀 38: 1014-1023, 1989
- 草野雅章 ほか: 柴朴湯を投与した舌痛症25例の臨床経験. 日歯心身 22: 63-72, 2007
- 尾崎 哲 ほか: 柴朴湯の向精神作用. 新薬と臨牀 42: 1461-1471, 1993
- 西田裕明 ほか: 自覚的特発性耳鳴に対する柴朴湯の使用経験. 漢方診療 12: 23-28, 1993
- 石毛達也 ほか: 好酸球性中耳炎に柴朴湯エキスが有用であった1症例. 漢方の臨床 62: 1839-1843, 2015
- 菊池 章 ほか: 頭頸部腫瘍照射後症例に対する柴朴湯の効果. 耳鼻臨床補 51: 159-162, 1991
- 羽田祥子 ほか: 柴朴湯による抗がん剤誘発口内炎の予防と治療. 産婦人科漢方研究のあゆみ XVIII: 94-96, 2001
- 檜垣祐子 ほか: 湿疹、皮膚炎に対する柴朴湯の治療経験. 西日本皮膚 53: 103-106, 1991
- 渡辺雅久 ほか: 難治性湿疹における漢方治療(ステロイド減量効果). 皮膚科における漢方治療の現況 2: 96-103, 1991
- 永江祥之介: アトピー性皮膚炎に対するツムラ柴朴湯の臨床効果. 皮膚科における漢方治療の現況 2: 25-33, 1991
- 小野孝彦 ほか: IgA腎症に対する柴朴湯の長期投与効果. 腎と透析 33: 579-584, 1992

日々の外来でのもう一手

座長 関西医科大学 皮膚科学講座 准教授 神戸直智 先生

演者 川津皮膚科(前 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座 特任研究員) 田中まり 先生



神戸直智 先生



田中まり 先生

第32回日本臨床皮膚科医会総会・臨床学術大会(2016年4月23~24日)において開催されたランチョンセミナー10(クラシエ薬品株式会社共催)では、神戸直智先生(関西医科大学 皮膚科学講座)を座長に、「日々の外来でのもう一手」と題して、田中まり先生(川津皮膚科、前 大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学講座)より、日常診療において治療に難渋する症例に漢方が“もう一手”となることを、症例を交えて解説された。

患者を“見る”ことが求められる皮膚科医だからこそ、治療手段の一つに漢方治療を加え、患者治療に役立てていただきたいとおっしゃる田中先生のご講演を紹介する。

はじめに -漢方薬は“もう一手”-

日々の診療において、治療に難渋する症例に遭遇した際の“もう一手”として漢方薬がある。しかし、漢方薬をほとんど使わない諸先生は、「知らない薬は使えない」のではないだろうか。

漢方医学の概念はわかりにくいと言われる。しかし、漢方医学を理解するためには、西洋医学におけるホメオスタシスの概念と同様に、中庸が身体にとって最良の状態であり、気・血・水が多い/少ない/巡らないと何らかの不具合を生じる、そして漢方薬によって中庸の状態に戻す、とイメージするとわかりやすい(図1)。

また、現在の漢方薬は長年の淘汰によって残った有効なもので、生薬のいわば“黄金比”である。漢方を理解する上で、まずは漢方薬の丸ごとを受け入れ、さらに各構成生薬の役割を理解するとよい。

使いやすい漢方薬を一つ -自身の頭の中の薬箱に-

「使いやすい漢方薬」を自身の薬箱に持つと、それが得意な方剤を増やすきっかけとなる。演者がお奨めする漢方薬は十味敗毒湯、抑肝散加陳皮半夏である。

① 十味敗毒湯

十味敗毒湯は、発赤・化膿性丘疹、初期の浅い炎症などで明らかな虚証を除けば広く使用できる方剤である。適応疾患には、アトピー性皮膚炎、脂漏性湿疹、酒皰が挙げられる。

アトピー性皮膚炎については、標準治療で加療中のアトピー性皮膚炎患者にクラシエ十味敗毒湯エキス細粒(6.0g/日)

を追加投与したところ、皮疹点数が有意に改善し、中でも「湿潤・痂皮」、「紅斑・急性期の丘疹」の改善が顕著であったとの報告がある(図2)¹⁾。

脂漏性湿疹については山本巖先生が²⁾、年齢や性別、脈証・腹証を問わず、十味敗毒湯加減で治癒が期待できると述べており²⁾、その有用性を示す知見も報告されている³⁾。

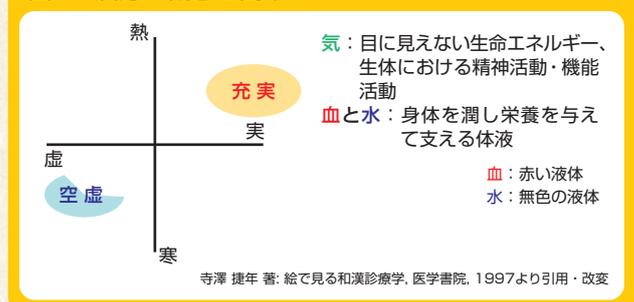
酒皰については、十味敗毒湯は酒皰のびまん性紅斑に有効であり、しかも1週間以内に効果発現がみられたとの報告がある⁴⁾。

② 抑肝散加陳皮半夏

抑肝散加陳皮半夏は、イライラや興奮などの精神神経症状を抑える抑肝散に、消化吸収機能や悪心・嘔吐を改善する陳皮・半夏を加えた処方であり、使用の際の目安は、「気が狂いそうになるぐらい痒い」である。

西洋医学的治療では痒痒の改善が認められない患者にクラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(7.5g/日・分3)を追加投与したところ、皮膚痒痒スコア(NRS)は有意に低下し、さらに夜間の痒痒のスコア、睡眠障害のスコアも有意に改善したとの報告がある(図3)⁵⁾。つまり、痒みが夜

図1 漢方の概念を簡単に



間の睡眠を障害し、さらにそれがストレスになって不眠を招くという悪循環を抑肝散加陳皮半夏が断ち切るという点で、臨床的な価値は高いと考えられる。

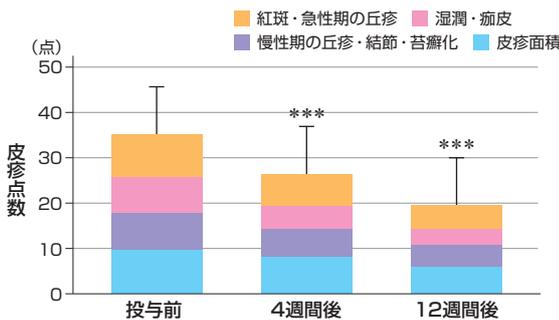
使えそうな疾患を一つ – 問診と舌診は強い味方 –

「使えそうな疾患」を一つ持つておくことで治療効果が上がリ、処方が増える。演者が漢方薬を処方する機会の多い疾患に酒皰がある。紅斑や紅色丘疹には十味敗毒湯を用いるが、血管拡張が強い、ほてり・熱感が強い、などの訴えが多い場合には“次の一手”が求められる。その際に役立つのが、短時間で患者の全体像をおおまかに把握できる問診と舌診である。

問診では、冷え、月経、便秘の有無を尋ねることで、患者のおおよその状態を確認している。

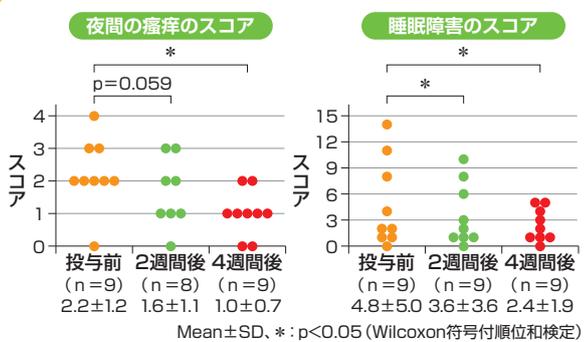
舌診については、たとえば、白つぼく胖大・菌痕があれば当

図2 アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果



対象：アトピー性皮膚炎と診断され、標準治療で加療中の54例(解析対象43例)。
 方法：クラシエ十味敗毒湯エキス細粒 6.0g/日を12週間併用投与した。
 結果：皮疹点数は十味敗毒湯投与4週後、12週後に有意に改善した。
 副作用：十味敗毒湯によると思われる副作用はなかった。
 羽白 誠 ほか：皮膚の科学 10: 34-40, 2011より改変

図3 難治性の皮膚痒症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果



対象：ステロイド外用薬や抗アレルギー薬などの西洋薬では痒症の改善が認められない9例。
 方法：クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日を投与した(効果判定時期：投与2週後、4週後)。
 結果：皮疹スコア、夜間の痒症のスコア、睡眠障害のスコアが有意に改善した(夜間の痒症のスコアは4週後のみ)。
 副作用：抑肝散加陳皮半夏に起因すると考えられる副作用はなかった。
 中村元一：医学と薬学 69: 131-135, 2013より改変

帰芍薬散、舌が全体的に紅色で舌苔が黄色味を帯びていれば黄連解毒湯、舌下静脈怒張があれば桂枝茯苓丸が適当と考えられ、単なる病名投与より治療効果は上がる。

副作用に気を付けて

漢方薬の代表的な副作用は、偽アルドステロン症、肝機能障害、間質性肺炎、腸間膜静脈硬化症である(図4)。

甘草が配合されている方剤を処方する際には、むくみ、倦怠感、脱力感、筋肉痛、こわばりなどの症状の出現に注意が必要である。

肝機能障害については、定期的な血液検査による確認が必要である。血液検査は、漢方薬を使用開始後2~3ヵ月後に施行し、その際に問題がなければ以降は半年に1回程度の施行でよいと考えている。

間質性肺炎については、特に黄芩・柴胡・半夏が配合されている方剤を服用中の患者に、歩行時の息切れや空咳の有無を確認するとよい。

腸間膜静脈硬化症については、山梔子配合方剤の長期服用例に本症が報告されていることから、該当する患者には腹部症状や便潜血に留意し、さらに内科による大腸内視鏡検査の施行(1回/1~2年)などの配慮が必要である。

図4 副作用に気を付けて

漢方薬の代表的な副作用

- 偽アルドステロン症：甘草
- 肝機能障害：黄芩
- 間質性肺炎：黄芩・柴胡・半夏
- 腸間膜静脈硬化症：山梔子

黄芩を含む代表的な処方

黄連解毒湯・小柴胡湯・柴胡桂枝湯・柴胡加竜骨牡蛎湯・半夏瀉心湯・荊芥連翹湯・温清飲・清上防風湯・防風通聖散・竜胆瀉肝湯・柴胡清肝湯・柴朴湯・柴苓湯・辛夷清肺湯 など

山梔子を含む代表的な処方

黄連解毒湯・加味逍遙散・荊芥連翹湯・温清飲・清上防風湯・防風通聖散・竜胆瀉肝湯・柴胡清肝湯・茵陳蒿湯・辛夷清肺湯 など

(赤字は皮膚科で比較的使われやすい処方)

まとめ

皮膚科は“見る”ことが最も得意な分野であり、そのような観点から、漢方治療が上手になりやすい診療科と考えている。演者の経験を踏まえ、漢方薬に興味はあるものの、使い方がわからないとおっしゃる諸先生に、本講演が「日々の外来でのもう一手」として漢方薬を活用いただくきっかけになることを願う。

【参考文献】

- 羽白 誠 ほか：アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果 – 皮疹要素別の検討 – 皮膚の科学 10: 34-40, 2011
- 山本 巖：皮膚科臨床講座 – 6 湿疹・皮膚炎群 I 脂漏性湿疹. THE KAMPO 4: 50-63, 1986
- 桜井みち代 ほか：漢方薬が奏効した脂漏性皮膚炎の5症例. 日東医誌 60: 155-159, 2009
- 中西孝文：酒皰のびまん性紅斑に対する「オウヒを用いた十味敗毒湯」の治療効果. Prog Med 31: 581-586, 2011
- 中村元一：難治性の皮膚痒症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果 – 睡眠障害と痒症の関連性に着目して – 医学と薬学 69: 131-135, 2013

老化と漢方

～補剤・人參養栄湯でフレイル脱却を目指す～



医療法人向坂医院 院長 向坂 直哉 先生

2016年5月14日に開催された“クラシエ大阪漢方セミナー”では、「老化と漢方～補剤・人參養栄湯でフレイル脱却を目指す～」と題して、医療法人向坂医院 院長 向坂 直哉 先生にご講演いただいた。超高齢化社会の大きな課題である「介護」に密接に関連しているフレイルの治療手段の一つである人參養栄湯の効果、さらには多くの報告から考えられる人參養栄湯の可能性が紹介されたご講演を紹介する。

はじめに -フレイルと介護-

要介護認定者数は経年的に増加の一途を辿っている。統計調査によると、平成25年の要介護認定者数は564万人であり、介護保険制度の施行時(平成12年)に比べ約2.59倍となっている。しかも、その背景には「要支援」、「要介護1」の急激な増加がある。健康寿命と平均寿命の差を要介護期間と考え、この期間をいかに短縮するかが喫緊の課題となっている(図1)。

高齢化が急速に進行する状況下、栄養不足に伴う体力や認知機能などが低下する「虚弱」が要介護者増加の大きな要因と考えられることから、厚生労働省は虚弱への対策の重要性を提言するにいたっている。

フレイルとは -フレイルの概念-

健康寿命を延ばすキーワードとして注目されているのが「フレイル」である。

日本老年医学会は2014年にフレイルを、「(加齢に伴い)

筋力や心身の活力が低下した状態」と提言した。すなわち、フレイルは健康な状態と要介護状態の間に位置し、通常の生活を送ることはできるものの侵襲に対する感受性が高く、些細なことがきっかけとなって要介護状態に陥ってしまう状態であり、介護保険制度における「要支援」、「要介護1-2」に相当すると考えられる。

フレイルは、「身体的フレイル」、「精神心理的フレイル」、「社会的フレイル」に分けられる(図2)。

身体的フレイルは、慢性疾患や加齢に伴う悪液質をきたす状態、サルコペニアやロコモティブシンドロームなどが該当する。悪液質については2006年に米国ワシントンで

図2 「フレイル」の概念

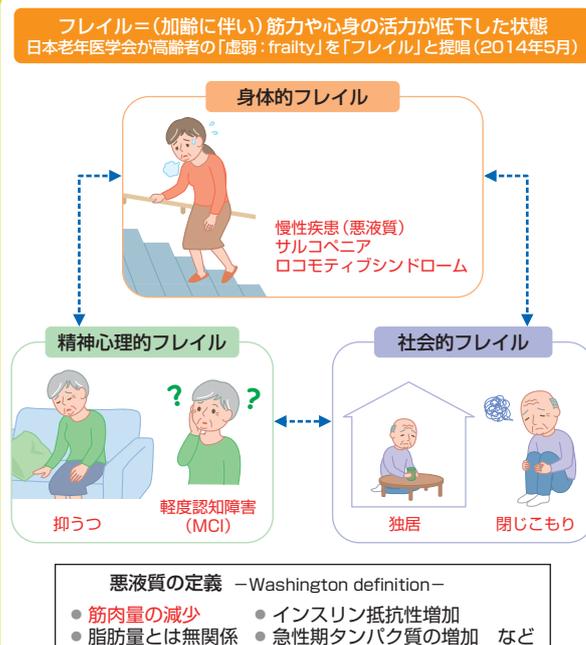
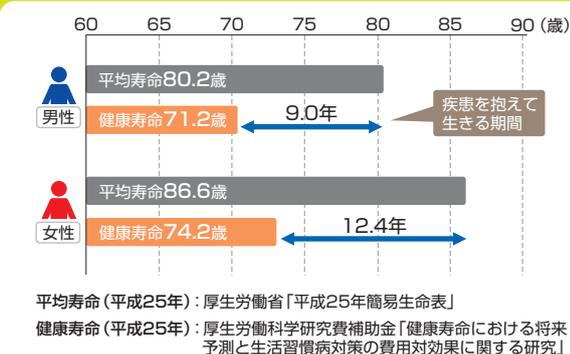


図1 健康寿命をいかに延ばすかが課題



向坂 直哉 先生 ご提供

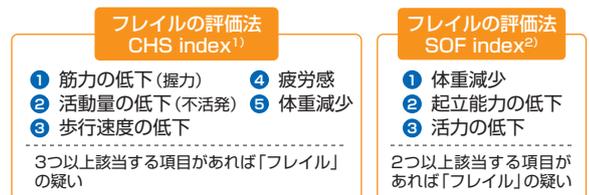
行われたコンセンサス会議において、脂肪量の減少の有無にかかわらず筋肉量の減少がその中心となる病態と定義され(Washington definition)、さらにインスリン抵抗性や急性期タンパク質の増加などの周辺環境にも言及している。筋肉量の減少をサルコペニアやフレイルの概念の一部と考えると、フレイルの極まった状態が悪液質といえる。

身体的フレイルは、低栄養リスクと関連している。低栄養リスク(身体機能・栄養状態・血液検査・筋肉量)とフレイルとの関連を検討した報告によると、フレイル群は健常群やプレフレイル群(フレイルの前段階)に比して低栄養リスクの頻度が有意に高いことが報告されており¹⁾、低栄養はフレイルの中核的病態と考えられる。さらに、摂取不足が虚弱に関連する栄養素として、タンパク質、ビタミンD、抗酸化ビタミン(ビタミンC・E)、葉酸などが指摘されている²⁾。

フレイルを考えると、身体的フレイルが注目されがちだが、精神心理的フレイルや社会的フレイルも活動性の低下などから身体的フレイルと密接に関連しており、これらにも配慮した多面的な介入が必要である。精神心理的フレイルは、抑うつやMCI(軽度認知障害)・認知症の状態、社会的フレイルは独居や閉じこもりなどの社会的な問題が該当する。

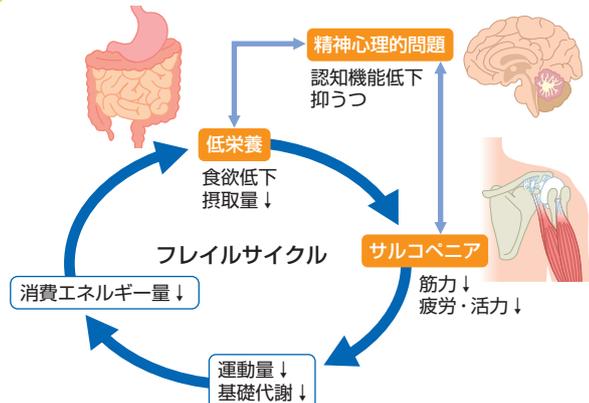
フレイルの評価法に定見はないが、われわれが比較的利用しやすいものにCHS indexとSOF indexがある(図3)。CHS indexは5項目中3項目以上が、またSOF indexでは3項目中2項目以上が該当すれば、「フレイルの疑い」とされている。

図3 フレイルチェック



1) Freid et al.: the Cardiovascular Health Study (CHS) Index. J Gerontol A Biol Med Sci 61: 262-266, 2006
 2) Ensrud et al.: The Study of Osteoporotic Fracture (SOF) index. Arch Intern Med 168: 382-389, 2008

図4 フレイルの主な症状



参考: 山田 陽介 ほか: 京府医大誌 121 (10): 535-547, 2012

フレイルを予防する手段、特に身体的フレイルへの介入としては、①栄養療法とセットの定期的な運動、②慢性疾患のコントロール、③感染症などの予防、が挙げられる。しかし、このような予防対策を講じないと、「フレイルサイクル」に陥ってしまう(図4)。若年者であれば、フレイルサイクルから比較的容易に脱却できるが、フレイル状態の高齢者は、さらに精神心理的フレイルや社会的フレイルも加わることで、フレイルサイクルからの脱却がより困難となることから、早期かつ総合的に治療する手段が必要となる。まさに漢方薬の出番である。

補剤によるフレイルへの介入

フレイルは漢方医学における「未病」に近い状態と考えることができる。未病は、疾患に罹患する前の段階で、患者は症状を有していても検査データでは評価されない状態である。その際に用いる漢方薬群が補剤である。

補剤は、低下した消化吸収機能や免疫能を賦活させ、生体防御機能を回復し、低下した身体機能の改善を図る一連の漢方薬群であり、その代表的な処方として人參養榮湯、補中益気湯、六君子湯、加味帰脾湯などがある。中でも人參養榮湯は、高齢者にみられやすい気虚と血虚を改善する気血双補の効能を有している。

そこで、人參養榮湯の種々の報告に基づき、フレイル対策、特に身体的フレイル、精神心理的フレイルにおける人參養榮湯の可能性に注目した。

身体的フレイルと人參養榮湯

● 人參養榮湯の構成生薬と薬理

人參養榮湯は図5に示す12生薬で構成された処方である。人參・白朮・茯苓・甘草は気虚を、地黄・芍薬・当帰は血虚を改善する生薬である。さらに、鎮静・催眠作用を有する遠志が配合されることで、人參養榮湯は身体的フレイルだけでなく、精神心理的フレイルに対する効果も期待できる。

図5 人參養榮湯の構成生薬と効能

黄耆	汗腺の機能を改善して、止汗に働く	
人參	全身の機能を高め代謝を促進し、 消化吸収を高め、元気をつけ 疲労感を除き抵抗力を増す	エネルギー不足を改善
白朮		気虚の改善
茯苓		
地黄	全身を栄養・滋潤する	血分不足を改善
芍薬		血虚の改善
当帰		
桂皮	血管拡張により内臓や末梢の循環を高めて体を温める — 鎮静・催眠作用 — 鎮咳・去痰作用	
遠志		
陳皮		
五味子		

人參養榮湯は体の機能を高め、血分を補います

向坂 直哉 先生 ご提供

陳皮は有効成分のヘプタメトキシフラボンが、成長ホルモンの分泌と摂食亢進に作用する胃由来のペプチドホルモンであるグレリンの分泌を促進する作用を有することが報告されており³⁾、栄養状態の改善や骨格筋量の低下を抑制することが期待される。

また、シスプラチンの腹腔内投与により胃排出能を低下させたラットに対する六君子湯の各構成生薬の胃排出能に及ぼす影響を検討した報告によると、白朮・人參・茯苓・陳皮が有意に胃排出率を回復していた(図6)⁴⁾。これらの生薬は人參養榮湯にも配合されることから、人參養榮湯は胃排出能を促進し、食欲不振を改善することが期待できる。

● 人參養榮湯は栄養状態の改善に有効か

低栄養状態に対する人參養榮湯の推定される機序を図7に示す。

低栄養状態は食欲不振や貧血をきたすが、白朮・人參・茯苓・陳皮は胃排出能を改善することにより、食欲不振の改善につながる。白朮は、5-HT₃受容体拮抗薬と同様の作用を有することが推察されている⁴⁾。陳皮は先に述べたように、グレリン分泌促進作用によって摂食を亢進させる。

さらに人參養榮湯は、骨髓造血系細胞の増加作用を有していることが報告されており⁵⁾、貧血を改善することで低栄養状態の改善に寄与すると期待される。

● 人參養榮湯は造血促進(赤血球数・血小板数の増加)に有効か

人參養榮湯の造血促進作用については、造血系の上流、すなわちCFU-S(多能性造血幹細胞)増加作用とBFU-E(前期赤芽球系前駆細胞)コロニー形成促進作用を有すること

が確認されている。また、造血系の末梢においては、GM-CSF(顆粒球単球コロニー刺激因子)の誘導作用やIL-6の産生促進作用が明らかにされている。これらの作用について、注目すべき報告を紹介する。

白血球減少マウスの骨髓CFU-S数に及ぼす効果⁶⁾

シクロフォスファミド投与マウスの骨髓CFU-S数に及ぼす人參養榮湯の効果を検討したところ、人參養榮湯群は対照群に比してCFU-S数が有意に増加しており、さらに5-フルオロウラシル投与マウスによる同様の検討では、対照群だけでなくG-CSF群に比して人參養榮湯群はよりCFU-S数を増加させたことが報告されている。この結果から、人參養榮湯は造血幹細胞の増加を促進することが明らかにされた(図8)。

放射線照射マウスの骨髓BFU-E、末梢血小板数に及ぼす効果⁶⁾

放射線照射マウスの骨髓BFU-Eおよび血小板に及ぼす人參養榮湯の効果を検討したところ、人參養榮湯群ではG-CSF群に比してBFU-Eは有意に増加し、さらに血小板数を早期に増加させたことが報告されている。この結果から、人參養榮湯は強力かつ早期に、低下した赤血球数や血小板数の回復を促進することが示唆された(図9)。

鉄欠乏性貧血に対する効果⁷⁾

子宮筋腫、子宮内膜ポリープなどによる過多月経・不正性器出血に起因する鉄欠乏性貧血(Hb \leq 9.0g/dL)の女性患者39例に対する人參養榮湯の効果を検討した報告では、鉄剤の単独投与群に比して人參養榮湯併用群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値が有意に上昇したとされている(図10)。しかも、鉄剤の単独投与の場合は通常、効果発現に2~3ヵ月を要するが、本検討では投与後4週間後と、より早期に効果発現がみられていた。

ソラフェニブ投与進行肝細胞がんに対する併用効果⁸⁾

ソラフェニブ投与進行肝細胞がん患者に対して、人參養榮湯を12週間併用投与した報告では、ソラフェニブの投与で比較的発症率の高い肝障害に対し、人參養榮湯の併用によりAST、ALTに改善傾向がみられ、さらに低下した血小板数の増加傾向が示された。この結果から、抗がん剤治療の副作用に対し、人參養榮湯を併用することで副作用

図6 六君子湯の構成生薬の胃排出能に及ぼす影響

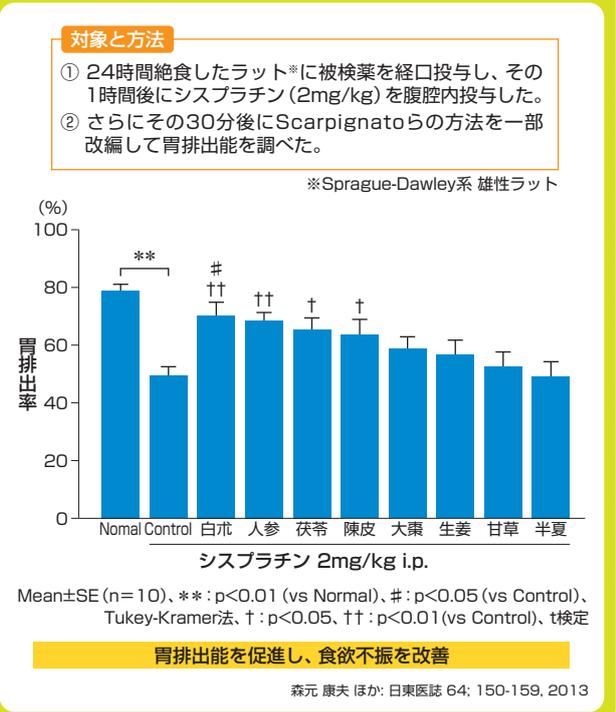
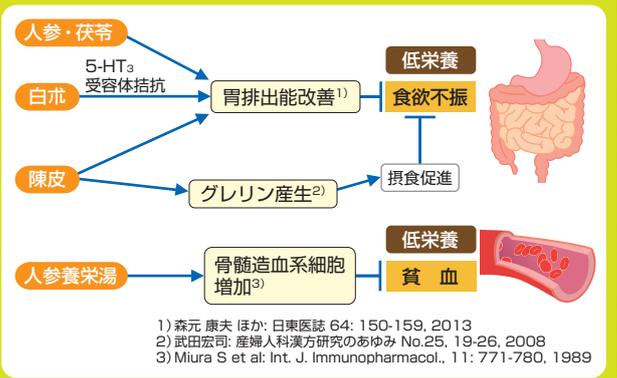


図7 低栄養に対する人參養榮湯(構成生薬)の推定機序



の除去あるいは緩和の可能性が示唆された。

貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する効果⁹⁾

貧血傾向のある骨粗鬆症患者39例に対する人參養榮湯の効果を検討した報告によると、通常の骨粗鬆症治療に人參養榮湯を併用したところ、骨密度(Σ GS/D)の低下はみられず、赤血球数は対照群に比して有意に増加した*。

● 人參養榮湯は筋萎縮へ作用するか

身体的フレイルを考える上で、筋萎縮にも注目する必要がある。加齢に伴い、細胞内では低酸素状態によりATPが枯渇し、一方で異常ミトコンドリアが蓄積してミトコンドリアの新生が抑制され、骨格筋萎縮や体力低下をきたす。その結果、転倒や骨折、感染症の罹患などにより、フレイルから容易に要介護に陥りやすくなると考えられる。

人參養榮湯は動物実験において好中球の増殖を促進す

ることが明らかにされており¹⁰⁾、好中球は貪食作用を有していることから、筋肉内で発生した異常ミトコンドリアの除去にも作用を発揮することが期待できる。

また、人參の含有成分であるRg3が、糖や脂肪の燃焼を強力に行う作用を有するAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性化を用量依存的に促進するとの報告もあることから¹¹⁾、人參はミトコンドリア新生を促進することが推測される。

これらのことより人參養榮湯は、筋萎縮・体力低下の予防および抑制に寄与する可能性が期待できる(図11:次頁参照)。

● 人參養榮湯は血流改善に有効か

人參・地黄・芍薬・当歸・桂皮・五味子は血流改善効果が期待できる生薬として知られており、それぞれの薬理作用も明らかにされている¹²⁾。

人參養榮湯は、レイノー症状を伴う強皮症患者を対象とした臨床試験において、寒冷刺激後の末梢血流量の回復時間を短縮し、血漿粘度を低下させることが期待できると報告されている¹³⁾。

さらに、末梢循環障害に対する人參養榮湯の効果をシェーグレン症候群患者(58歳、女性)に冷水負荷試験で検討した報告では、人參養榮湯の1ヵ月間の服用によって、冷水負荷前から手指の体表温が高かっただけでなく、冷水負荷後の回復も早かった(図12:次頁参照)。

冷え症の女性患者50例に対する人參養榮湯(4~12週間投与)の効果を検討した報告によると、有用率は86%であ

図8 白血球減少マウスの骨髓CFU-S数に及ぼす人參養榮湯の効果

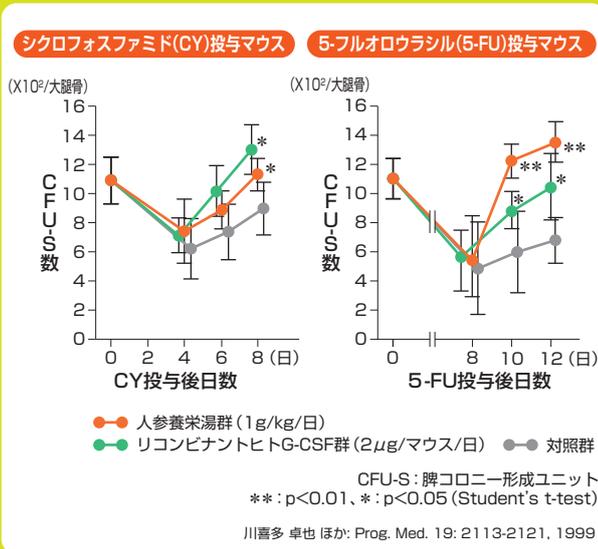


図9 放射線照射マウスの骨髓BFU-E、末梢血血小板数に及ぼす人參養榮湯の効果

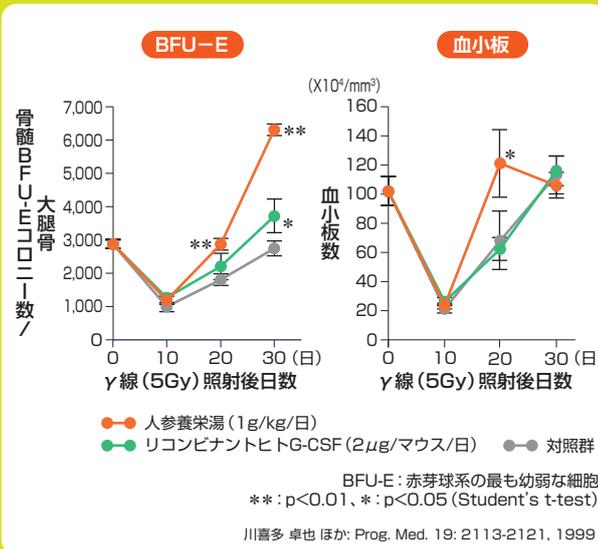
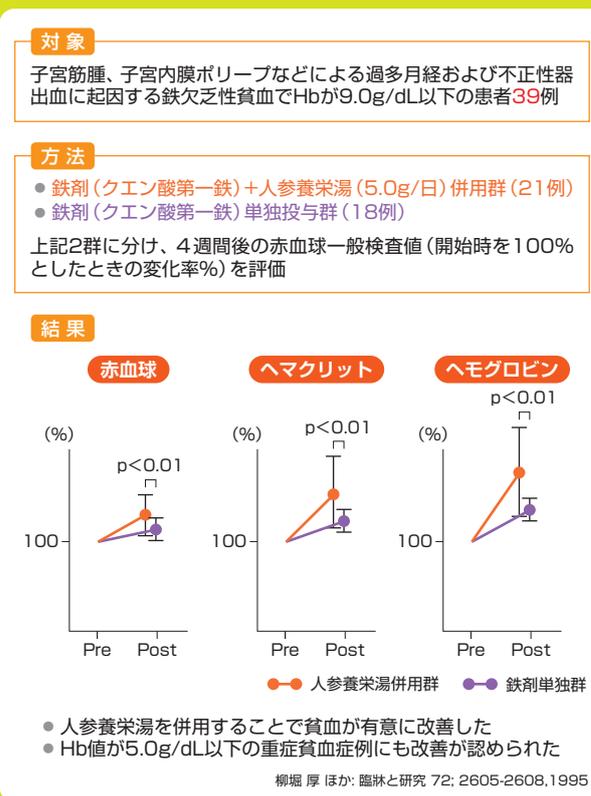
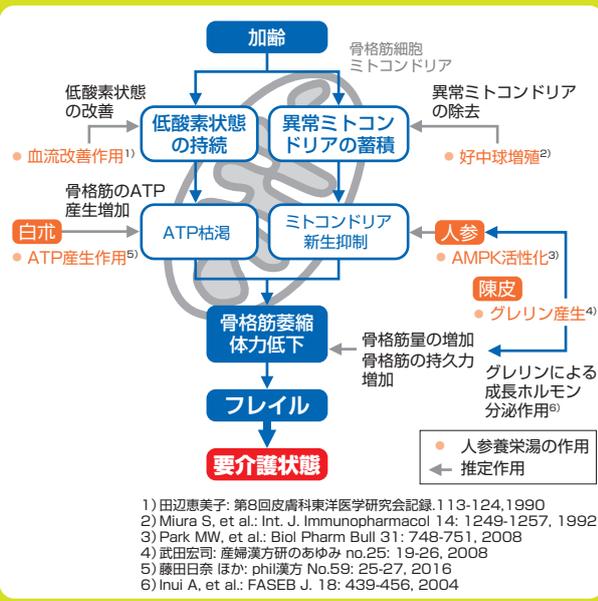


図10 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果



*詳細は、本誌p.22~23「漢方臨床レポート 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人參養榮湯の有用性の検討」をご参照ください。

図11 筋萎縮・体力低下に対する人參養榮湯（構成生薬）の推定機序



細胞性免疫機能の低下症例18例中、14例(77%)においてNK活性などの免疫機能改善が認められた。

紹介した基礎・臨床試験成績の結果から、人參養榮湯は身体的フレイルにおける低栄養と筋萎縮に対して有用であると考えられる。

精神心理的フレイルと人參養榮湯

精神心理的フレイルに対する人參養榮湯の効果についても、人參養榮湯の効果が期待される。

人參養榮湯の構成生薬の一つである遠志は、抗認知症作用¹⁶⁾、催眠作用¹⁷⁾、抗うつ作用¹⁸⁾、抗炎症作用¹⁹⁾を有しており、人參養榮湯はうつ傾向や精神的に衰弱している患者に適応すると考えている。

陳皮の薬理作用も明らかにされつつあり、先に述べたグレリン分泌促進作用のほかに、抗不安作用²⁰⁾、アミロイドβの神経毒性抑制作用²¹⁾、ミエリン(髄鞘)の再生促進作用²²⁾が明らかにされている。また白朮について、嗅球の摘出により学習障害を起こしたマウスに白朮エキスを投与したところ、海馬中のATP量は、嗅球の非摘出マウスと同等のレベルに復したと報告されている²³⁾。すなわち、陳皮によるミエリン再生作用に加え、白朮によるATP産生回復効果により、脳神経細胞内で神経伝達を促進することが予測され、その結果として認知機能の改善につながることが期待できる(図13)。

臨床においても、アルツハイマー病(AD)に対する効果が確認されている²⁴⁾。AD患者に対しドネペジル塩酸塩を単独投与し効果が不十分だった23例に人參養榮湯を併用したところ、ADAS-J cog.とNPI抑うつスコアはともにドネペジル塩酸塩単独投与群に比して有意に改善した(図14)。しかも、人參養榮湯が比較的早期から効果を発現したことは特筆すべきことである。

これらの結果から人參養榮湯は、精神心理的なフレイルに対しても有効である可能性が示唆されている。

まとめ

漢方薬はフレイルからの脱却を目指すための有益な治療手段であり、特に人參養榮湯はフレイルを多面的に治療できる処方であると考えている。さらに、虚弱傾向の強い場合は八味地黄丸などの補腎剤も有効であり、患者の状態によっては、人參養榮湯と八味地黄丸を副作用に注意しながら併用することも効果的である。

フレイルの病態や診断、治療法は確立されていないが、東洋医学における「未病」の概念を取り入れ、フレイルに積極的に介入していただければ幸いである。

図12 末梢循環障害に対する人參養榮湯の効果

シェーグレン症候群患者におけるサーモグラフィ所見(58歳、女性)
 右手冷水負荷試験による温度変化 ※サーモグラフィは左右が逆



2年半前よりシェーグレン症候群と診断されレイノー現象を訴えていたが、人參養榮湯服用後は冷水負荷前から手指の体表温は高く、負荷後の温度回復も早かった。

藤波 睦代 ほか: Prog. Med. 64: 670-674, 1997

り、四肢の冷感の有意な改善に加え、しびれ感、疲労倦怠感も投与前に比して有意に改善した¹⁴⁾。

以上の結果から、人參養榮湯は血流改善に対して有効であることが示された。

● 人參養榮湯の免疫賦活化作用¹⁵⁾

慢性疲労症候群患者35例に対し、人參養榮湯を1ヵ月間単独投与したところ、26例(74%)が有効であった。また

図13 嗅球摘出マウスの海馬中のATP量に対する白朮の影響

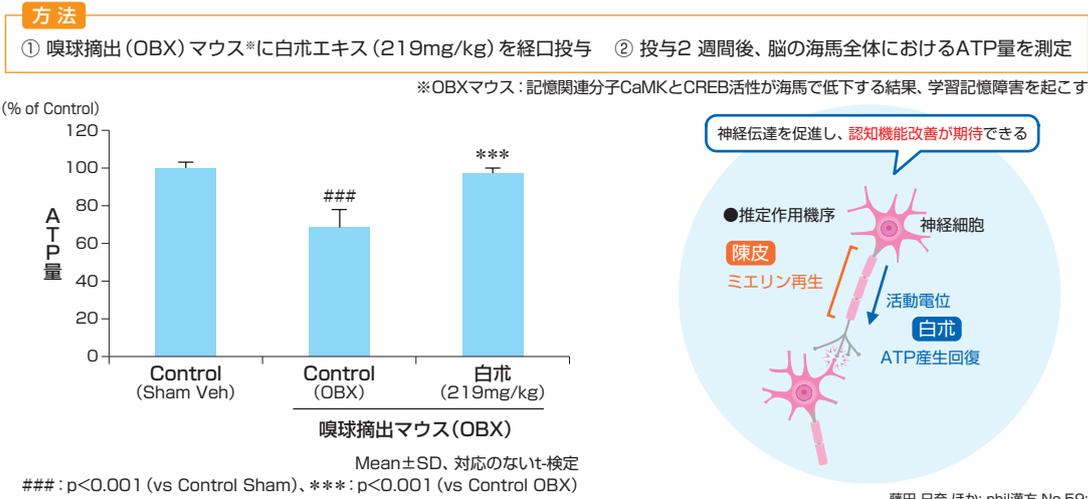
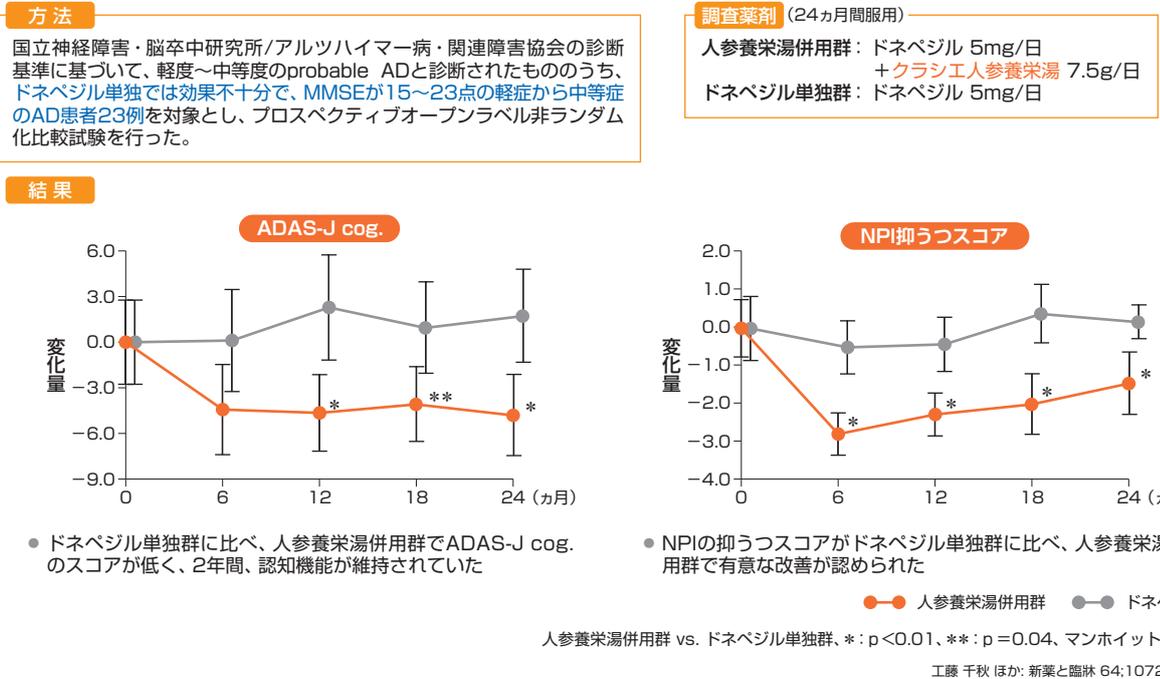


図14 AD患者の認知機能・うつ症状に対する人參養榮湯の効果



【参考文献】

- 佐竹昭介 ほか: 外来通院高齢者の虚弱と栄養状態. 日静脈・経腸栄養研究会誌 29: 402, 2014
- Bartali B, et al.: Low Nutrient Intake Is an Essential Component of Frailty in Older Persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 589-593, 2006
- 武田宏司: 六君子湯は5-HT2受容体拮抗作用によりアシングレリン分泌を増加させ、シスプラチンによる食欲不振を改善する. 産婦漢方研のあゆみ No.25: 19-26, 2008
- 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下作用に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013
- Miura S, et al.: 人參養榮湯が著効した骨髄異型性症候群 - 人參養榮湯による造血効果の基礎的検討を含めて -. 市立千歳市民病院医誌 No.1: 9-13, 2005
- 川喜多卓也 ほか: 人參養榮湯の免疫薬理作用とその臨床応用. Prog. Med. 19: 2113-2121, 1999
- 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 海堀昌樹 ほか: ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人參養榮湯の併用効果の検討. 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 林 天明: 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人參養榮湯の有効性の検討. 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003
- Miura S, et al.: PROTECTIVE EFFECT OF REN-SHEN-YANG-RONG-TANG (NINJIN-YOUEI-TO) IN MICE WITH DRUG-INDUCED LEUKOPENIA AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION. Int. J. Immunopharmac. 14: 1249-1257, 1992
- Park M W, et al.: 20(S)-Ginsenoside Rg3 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Activates AMPK. Bio J Pharm Bull 31: 748-751, 2008
- 第十六改正日本薬局方
- 田辺恵美子: レイノー症状に対するツムラ人參養榮湯の有効性. 第8回皮膚科東洋医学研究会記録: 113-124, 1990
- 伊藤 誠 ほか: 「冷え症」に対する人參養榮湯の臨床効果. 基礎と臨床 27: 3311-3316, 1993
- 小川良一 ほか: Chronic fatigue syndrome 患者における人參養榮湯の臨床効果について. 和漢医薬学会誌 8: 414-415, 1991
- 孫 秀蘭: スコポラミン誘発性記憶障害に対する遺志の効果. 日本生薬学会年会講演要旨集 54: 189, 2007
- Ito A, et al.: Anti-stress effects of 3,4,5-trimethoxycinnamic acid, an active constituent of roots of *Polygala tenuifolia* (onji) Biol Pharm Bull 27: 1317-1319, 2004
- Yuan H, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from *polygala tenuifolia* willd. J. Pharm. Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 増田佳奈 ほか: 遺志中の一酸化窒素産生抑制成分に関する研究. 日本生薬学会年会要旨集 133: 29AmA-248, 2013
- Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpin (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013
- 渡辺晋平 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 - 神経保護作用を中心に -. phil漢方 No.41: 28-29, 2013
- Sato N, et al.: Administration of Chimpin, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM: 1-9, 2010
- 藤田日奈 ほか: 白朮の海馬ATP量に対する効果. phil漢方 No.59: 25-27, 2016
- 工藤千秋: 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 - [Aβオリゴマー仮説] から「ミエリン仮説」へ -. 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015

貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する 人參養榮湯の有用性の検討

原著論文 林 天明: 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人參養榮湯の有用性の検討. 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003

天神介護老人保健施設/天神老健デイケアセンター(岡山県) 林 天明

骨粗鬆症の治療には、漢方製剤の臨床応用も試みられており、中でも人參養榮湯は貧血の適応も有し、“気血兩虚”の改善を目的とした処方である。そこで、骨粗鬆症に対する一般的な治療に加えて人參養榮湯を1年間併用し、その有用性について対照群と比較検討したところ、人參養榮湯が骨粗鬆症の進展を抑える可能性が示唆され、また貧血改善効果も期待される結果となった。

Keywords 人參養榮湯、骨粗鬆症、貧血症、赤血球

はじめに

骨粗鬆症は、低骨量かつ骨組織の微細構造が変化したため、骨が脆く骨折しやすくなった病態である。以前よりさまざまな漢方製剤の臨床応用が試みられており、八味地黄丸^{1,2)}や当帰芍薬散²⁾、加味帰脾湯³⁾などの使用例について報告されている。小山⁴⁾は閉経後の骨粗鬆症に対する漢方療法について、“全身的な個体の活性化をはかる意味で、漢方薬の使用と、骨への直接効果を期待したビタミンD₃やカルシトニンなどの併用は、臨床的に試みられても良い方法と思われる”と述べている。

人參養榮湯は、“気血兩虚”の改善を目的として用いられる漢方薬で、貧血の適応も有する。今回、貧血傾向を伴う骨粗鬆症患者に対し、ビタミンD₃製剤やカルシトニンに加えて、人參養榮湯を1年間併用し、その有用性について対照群との比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は、腰痛や背部痛を訴えて当院*外来を受診した閉経後の女性で、フォトデンシメトリー(digital image processing: DIP法)による骨密度(Σ GS/D)およびその若年成人平均値に対する比(YAM値比)等から骨粗鬆症と診断された患者のうち、貧血傾向のある39例とした。このうち人參養榮湯の服用に同意が得られた23例を人參養榮湯併用群とし、他の16例を対照群として比較検討を行った。対照群の基礎治療薬としては、ビタミンK₂(メナテロノン・グラケー®)、活性型ビタミンD₃製剤(アルファカルシドール・ワンアルファ®)、カルシトニン製剤(エルカトニン・エルシトニン®)の常用量を用い、人參養榮湯併用

群にはこれらの薬剤とともにカネボウ人参養榮湯エキス細粒(EK-108、1回2.5g、1日3回)を併用した。治療観察期間は12ヵ月とし、骨密度(Σ GS/D)、赤血球数、ヘモグロビン値を治療前後で比較した。

結果

1. 患者背景

対象患者の年齢は、人參養榮湯併用群が 81.7 ± 11.7 歳(70~90歳)、対照群が 81.0 ± 11.0 歳(68~90歳)であった。

2. 骨密度(Σ GS/D)の変化

対照群では骨密度の治療前値が 1.90 ± 0.18 mmA/Lであったのに対し、治療後は 1.82 ± 0.23 mmA/Lと有意($p < 0.05$)な低下が認められた。一方、人參養榮湯併用群では治療前 1.88 ± 0.19 mmA/L、治療後 1.89 ± 0.24 mmA/Lと、骨密度の低下は認められなかった(図-①)。

3. 赤血球数の変化

対照群の赤血球数は治療前 $356.9 \pm 27.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ に対し、治療後 $360.7 \pm 28.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ と変化は見られなかった。一方、人參養榮湯併用群では治療前 $353.5 \pm 31.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ から治療後 $369.2 \pm 37.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ と有意($p < 0.05$)に赤血球数が増加した(図-②)。

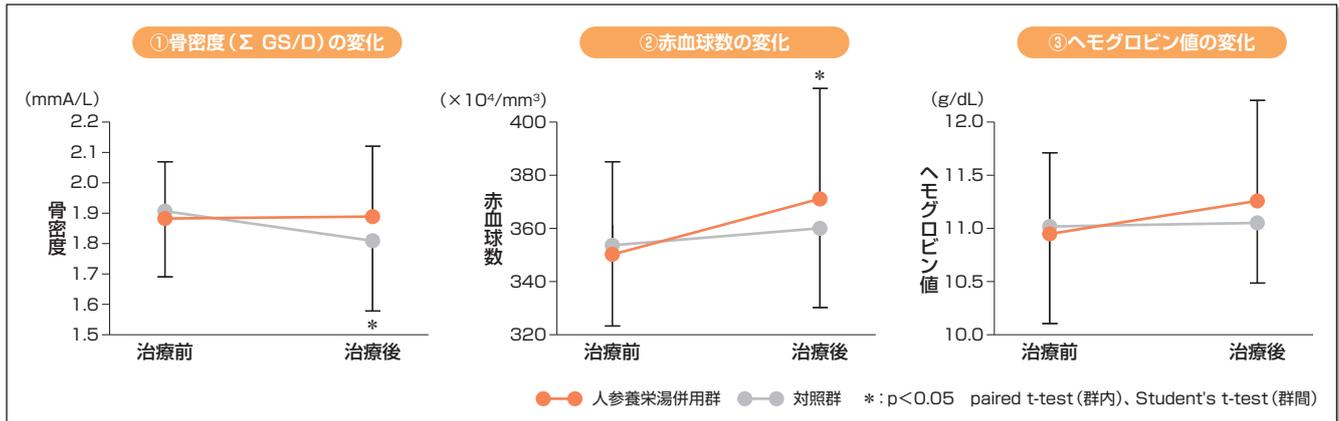
4. ヘモグロビン値の変化

対照群のヘモグロビン値は治療前 11.0 ± 0.7 g/dLに対し、治療後 11.1 ± 0.5 g/dL、人參養榮湯併用群では治療前 11.0 ± 0.8 g/dLに対し、治療後 11.3 ± 0.9 g/dLで、両群とも有意な変化は認められなかった(図-③)。

5. 安全性

治療期間中に人參養榮湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

図 各測定値の変化



考察

骨粗鬆症の治療の目的は、骨折リスクの軽減にあるが、そのリスクは患者の生活習慣などの影響を受けることも多く、治療法や予防法もより適切な方法の組み合わせを考える必要がある⁵⁾。また、高齢患者では多くの合併症や愁訴を有している場合が多く、並行してQOLを高める治療も求められる。このような場合、患者を総合的に診て、しかも多愁訴に対応可能な「心身一如」の漢方薬が有用な場合も少なくない。

漢方薬では、経験的に閉経期から老年期の腰痛、下肢痛、しびれなど骨粗鬆症と関係が疑われる症状に有効な処方が多く知られており、高齢者では八味地黄丸、牛車腎気丸などの「補腎剤」がよく用いられている。また、虚証の患者には、身体を栄養滋潤しさまざまな生体機能を賦活する「補剤」が適応となる。人參養榮湯(表)も補剤に属し、疲労倦怠・体力低下の改善とともに、食欲不振、貧血、手足の冷え、寝汗などを改善する薬剤である。

今回、人參養榮湯の1年間の併用で、対照群でみられた骨密度の有意な低下がみられなくなり、人參養榮湯が骨粗鬆症の進展を抑える可能性が示唆された。また、赤血球数の有意な増加が認められ、貧血改善効果も期待された。これらの作用機序の詳細は不明だが、左雨ら⁶⁾はラット後肢脛骨を用いた漢方製剤の骨密度に対する影響の基礎的研究で、海綿骨が豊富で骨量の増減が明確に反映される近位部骨幹端(metaphysis)3mm部分の骨密度が、黄耆を含む人參養榮湯および黄耆建中湯で有意に増加したと報告しており、その作用はエストロゲンとは異なるとしている。また西村ら⁷⁾は、骨粗鬆症に対する漢方薬の作用機序の可能性として、桂皮の骨塩量減少阻止を挙げている。黄耆、桂皮を配合した漢方薬は人參養榮湯のほかにも多数あり、本剤の作用を配合生薬の薬理作用で置き換えるにはやや無理があるが、作用機序を考察する上においては興味深い知見である。

人參養榮湯を貧血に使用した報告は多く^{8, 9)}、貧血の有意な改善とともに不定愁訴も改善することが認められており⁹⁾、増血養分の吸収促進効果や骨髓造血系幹細胞賦活

作用などの薬理作用が関与している可能性が考えられる¹⁰⁾。人參養榮湯により患者の食物の栄養吸収能が向上し全身的な栄養状態が改善され、また、併用薬剤の吸収率を向上させることにより骨密度の低下が抑制されたことも考えられる。東洋医学的にみれば、人參養榮湯は貧血のみならず患者の気力低下を改善させ、行動も活発化させるとされ、これらの総合的な作用により骨粗鬆症の改善に寄与したものと考えられる。

今回は特に貧血傾向を有する閉経後の骨粗鬆症患者を対象としたが、更年期から老年期にかけての医療は常に全身を診る医療が要求されており、全身的な効果が期待される漢方製剤の本領域への応用は今後とも検討されるべき課題といえる。

表 人參養榮湯の構成生薬と1日分配用量

生薬名	配合量	生薬名	配合量
日局オウギ(黄耆)	1.5g	日局ジオウ(地黄)	4.0g
日局ニンジン(人參)	3.0g	日局シャクヤク(芍薬)	2.0g
日局ビャクジュツ(白朮)	4.0g	日局トウキ(当帰)	4.0g
日局ブクリョウ(茯苓)	4.0g	日局オンジ(遠志)	2.0g
日局カンゾウ(甘草)	1.0g	日局チンピ(陳皮)	2.0g
日局ケイヒ(桂皮)	2.5g	日局ゴミシ(五味子)	1.0g

出典(漢方診療医典)

【参考文献】

- 林 公一 ほか: 産婦人科領域における骨粗鬆症予防に対する漢方薬(八味地黄丸)の効果について. 漢方と最新治療 1: 262-264, 1992
- 小山嵩夫 ほか: 婦人科における骨粗鬆症に対する漢方治療の試み. 産婦人科漢方研究のあゆみ 8: 94-102, 1991
- 金井成行: 骨粗鬆症に対する加味帰脾湯の効果. 日東医誌 49: 59-66, 1998
- 小山嵩夫: 骨粗鬆症と漢方治療. 産婦人科治療 63: 203-207, 1991
- 山口 徹 ほか編: 今日の治療方針2002年版: 674-676, 2002
- 左雨秀治 ほか: 生薬黄耆を含む漢方薬の骨に対する効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 19: 86-90, 2002
- 西村 進 ほか: 特集 婦人科疾患 現代医学の立場から 更年期障害・骨粗しょう症の漢方医療法. 現代東洋医学 13: 186-191, 1992
- 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 川喜多卓也 ほか: 人參養榮湯の免疫薬理作用とその臨床応用. Prog. Med. 19: 2113-2121, 1999

[本稿は、「漢方と最新治療」に掲載された文献を一部改訂し、著作権に配慮し許可を得て掲載したものです]
※原著論文執筆時: 福山市農業協同組合 常金丸診療所(広島県)

夏バテの漢方治療 ～半夏白朮天麻湯を中心に～

有光 潤介^{1, 2)}、梶本 佳孝²⁾、小川 恵子¹⁾

1) 金沢大学附属病院 漢方医学科、2) 千里中央駅前クリニック 漢方医学センター

夏バテの治療は、クーラーや冷蔵庫などが発達し、体を冷やし、冷たいものを飲食する機会が極端に増えた現在では、暑邪・湿邪だけではなく寒邪の影響を考える必要が出てきた。猛暑の2015年夏に、半夏白朮天麻湯が夏バテに有効であった症例を多数経験したため、代表的症例とともに気象データも提示し半夏白朮天麻湯の適応を考察する。

Keywords 夏バテ、半夏白朮天麻湯、清暑益気湯

はじめに

2015年の夏は、東京都心でも8日連続の猛暑日になり、1875年の観測開始以降の最長記録を更新した。テレビでも連日猛暑のため体調を崩す高齢者のニュース映像が多く流れ、水分の頻回摂取を呼びかけていた。

夏バテは、医学書院の医学大辞典によると、「夏負け」の項に、夏バテ、暑気あたりと同義語で、「夏期の高温多湿のために起きる易疲労、倦怠、食欲低下、体重減少などといった不快な身体症状をいう」とある。

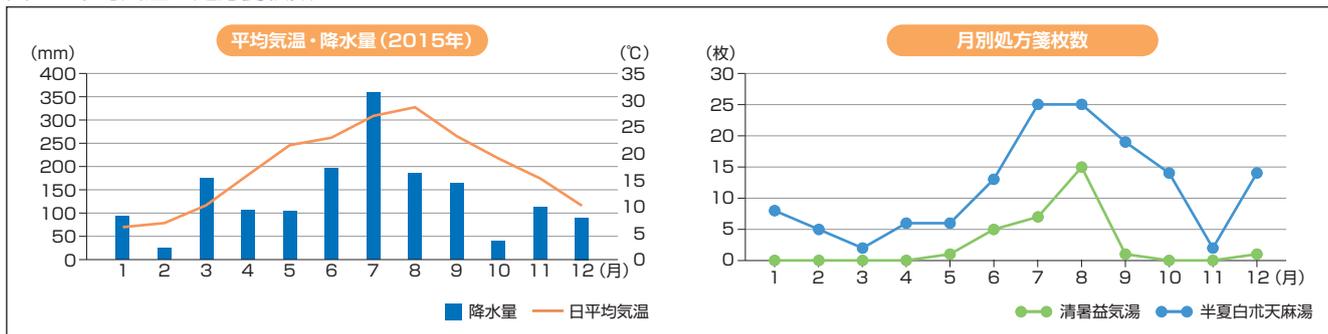
夏バテの漢方薬として、もっとも有名な方剤は「清暑益気湯」であるが、清暑益気湯では対応できない症例にしばしば遭遇する。『脾胃論』の執筆された時代とは異なり、クーラーや冷蔵庫などが発達し、体を冷やし、冷たいものを飲食する機会が極端に増えた。そのため、夏季にもかかわらず暑邪・湿邪だけではなく、寒邪の影響を夏バテの治療において考える必要が出てきた。

昨夏(2015年)に、半夏白朮天麻湯が有効であった症例を多数経験したため、代表的な症例を提示するとともに気象データも合わせて示し、半夏白朮天麻湯の適応を考察する。

当院での年間使用成績と気象データ

2015年の気象データおよび当院での半夏白朮天麻湯および清暑益気湯の処方状況を図1に示す。両方剤ともに6月から徐々に処方が増え始め、平均気温が最高である8月は、処方数も最高であった。

図1 平均気温と処方箋枚数



症例 1

【症 例】 52歳、女性
【主 訴】 倦怠感、めまい、頭痛
【既往歴】 SLE (全身性エリテマトーデス)
【現 症】 血圧 124/85mmHg、脈拍 62/分・整、身長 171cm、体重 61kg
【現病歴】 猛暑のため、水分を多く摂るように心がけたところ、食欲が落ち、倦怠感と回転性のめまいが出現した。近医耳鼻科を受診したが症状が改善しないため、X年8月、漢方治療を希望し当院を受診。

【漢方医学的所見】

【脈診】

	寸	関	尺
右	やや浮細軟弦投じて細洪無力	細軟投じて細洪無力	沈細軟投じて細洪無力
左	細軟弦投じて細洪無力	軟弦投じて細洪無力	沈細軟投じて無力

【舌診】 地団状苔、歯痕、舌下静脈の怒張

【腹診】 心下痞

【治療経過】

〈初診〉 喉が渇かないのに大量の水分を摂らないように、喉が渇いたときだけ適量水分を摂取するように指導した。

【処方】 クラシエ半夏白朮天麻湯 7.5g分2朝夕食前 14日分
 〈第2診〉 頭痛は改善しているが、まだ少し残っているため、テンマ末 3g分2朝夕食前 14日分を追加した。

〈第3診〉 症状はほぼ改善した。

【処方】 クラシエ半夏白朮天麻湯 7.5g分2朝夕食前
 +テンマ末2g分2朝夕食前 28日分

〈第4診〉 症状が改善したため、治療終了。

症例 2

【症例】 67歳、女性

【主訴】 倦怠感、胃もたれ、浮遊感

【現症】 血圧 138/89mmHg、脈拍 90/分・整、身長 158cm、体重 72kg

【現病歴】 X年6月下旬から脱水予防目的で、水分摂取を心がけた。7月に入り胃もたれ、倦怠感を自覚し、症状が悪化するため、漢方治療を希望し、当院を受診した。

【漢方医学的所見】

〔脈診〕

	寸	関	尺
右	やや浮緩按じて細洪	やや浮緩按じて細洪	緩按じて細洪
左	緩按じて細洪	緩按じて細洪	緩按じて細洪

〔舌診〕 地図状苔、黄白苔、歯痕軽度

〔腹診〕 心下痞

【治療経過】

〔初診〕 喉が渇かないのに大量の水分を摂らないように、喉が渇いたときだけ適量水分を摂取するように指導した。

〔処方〕 クラシエ半夏白朮天麻湯 7.5g分2朝夕食前 14日分

〔第2診〕 半夏白朮天麻湯を飲むと胃の調子がよかった。

コーヒを1日5～6杯飲んでいたら、1～2杯にしたら、めまいも改善した。めまいの原因はカフェインの摂り過ぎだったかもしれないとの報告があった。同処方を28日分処方。

〔第3診〕 体調がよい。同処方を28日分処方。

〔第4診〕 体調がよくなり、夕食前の内服をよく忘れる。治療終了。

半夏白朮天麻湯について 原典および口訣より

原典の『脾胃論』には、「素より脾胃の証有り。時に煩燥を顕し、…寒気の為に佛鬱せられ悶乱大いに作す。…復た吐逆を添えて食停むる能わず。痰唾稠黏し、湧出して止まず。眼黒く頭旋り、悪心煩悶す。…心神顛倒し…目敢えて開かず。風雲の中に在るが如し。頭苦痛して裂けるが如し。身重きこと山の如し。四肢厥冷し、安臥することを得ず。…胃の氣已に損じ、…重ねて其の胃を虚し、痰厥して頭痛と作す。半夏白朮天麻湯を製して之を主りて癒ゆ。」と書かれている。つまり、もともと脾胃が弱っている人が、寒邪でさらに体調を崩してしまったときに使うのが、半夏白朮天麻湯なのである。

また、『勿誤薬室方函口訣』には、「此の方は痰飲、頭痛が目的なり。其の人、脾胃虚弱、濁飲上逆して常に頭痛を苦しむもの、此の方の主なり。若し天陰風雨毎に頭痛を発し、或は一月に二三度宛つ、大頭痛、嘔吐を発し、絶食する者は、半硫丸を兼用すべし。凡べて此の方は食後胸中熱悶、手足倦怠、頭昏睡眠せんと欲する者効あり。また老人虚人の眩暈に用ゆ。但し足冷を目的とするなり。」とある。つまり、胃腸虚弱で頭痛を訴える人や、手足の冷えを訴える老人のめまいが使用目標である。

夏バテ頻用処方について

現代社会における夏バテの病態を整理してみよう。クーラーや扇風機で外から身体を冷やし、さらに、冷蔵庫で冷やした飲み物やアイスクリームなどの飲食で身体を内側から冷

やす。そのため、胃腸の働きが弱くなり(脾虚)、その結果、疲れやすくなる(気虚)。さらに水分の過剰摂取により、むくみややすくなる(水滞)。夏季に浮腫を主訴で来院する患者さんの大部分は、水分の過剰摂取によるもので、水分の摂取量を控えれば症状が改善することが多い。さらに、身体がむくむと、氣の流れが悪くなり、身体が重く感じたり、手足が冷えやすくなる¹⁾。

夏バテの漢方薬として有名な「清暑益気湯」と「半夏白朮天麻湯」²⁾の違いを、構成生薬から考えてみよう(図2)。

清暑益気湯には、生脈散(麦門冬・人参・五味子)の方意が入っている。生脈散は、熱中症のときに使用される方剤である。麦門冬(人参)で津液を補い、人参で氣を補い、五味子で汗を止めて津液の消耗を予防する。このことから、夏季に大量の汗をかいて津液が失われ、水分補給により脾胃の働きが落ちて気虚になっているときに用いることがわかる。半夏白朮天麻湯とは違い、それほど湿は溜まっておらず、津液の不足があり、熱がある。口渴・多汗の有無は、清暑益気湯を使うか、半夏白朮天麻湯を使うかの重要なキーワードである(図3)。

一方、半夏白朮天麻湯は、利尿作用のある生薬が多数含まれており、また、六君子湯の加減法と言われるがごとく、脾胃の働きを立て直す生薬も多く含まれている。さらに都合の良いことに、半夏白朮天麻湯には「甘草」が含まれていない。六君子湯の加減法のため、甘草が含まれていると思いついておられる先生方が多いものと推測する。冷たいものを摂り過ぎて下痢を起こしている場合、人参湯や六君子湯も使用されるが、下痢が続いている場合は低カリウム血症になっていることもあり、甘草が含まれる方剤の使用に際して注意する必要がある。

まとめ

冷えや浮腫を伴う現代人の夏バテに対しては、半夏白朮天麻湯が第一選択薬であることが多いと考える。

図2 夏バテの繁用処方

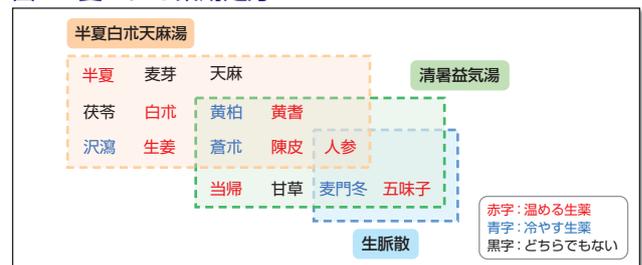
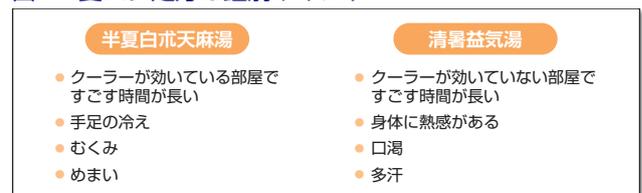


図3 夏バテ処方の鑑別ポイント



【参考文献】

- 1) 江部洋一郎: 経方医学1. 東洋学術出版, 第3版: 35-51, 2011
- 2) 神戸中医学研究会: 中医臨床のための方剤学. 医歯薬出版, 第1版: 506-507, 1992

病因の異なる黄斑浮腫に柴苓湯を併用し、1日2回投与で著効をみた3症例

桜井眼科医院(神奈川県) 桜井 則子

眼科では、網膜浮腫、特に黄斑部の浮腫軽減目的で柴苓湯が処方されることが多い。この柴苓湯を含め、漢方エキス製剤の分2製剤処方により良好な服薬アドヒアランスが保たれたことで、短期間で浮腫が軽減する症例を得た。

Keywords 柴苓湯、黄斑浮腫、1日2回投与、服薬アドヒアランス

はじめに

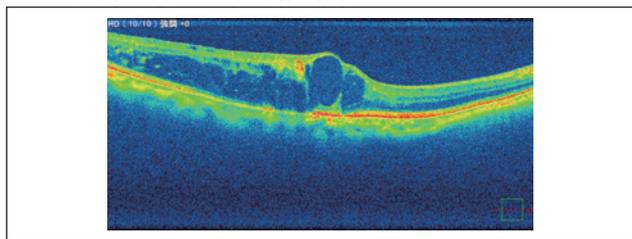
柴苓湯には様々な薬効が報告されており¹⁻³⁾、眼科においては網膜浮腫、特に黄斑部の浮腫軽減目的で処方されることが多い^{4, 5)}。漢方エキス製剤には同量を3分割した分3製剤と2分割した分2製剤がある。これまで殆どの症例で分3製剤を処方していたが、今回、分2製剤の処方とし、良好な服薬アドヒアランスを得られたことで、短期間で浮腫の軽減をみた3症例を紹介する。

症例1 70歳代 女性

【診断】 糖尿病網膜症による黄斑浮腫

【経過】 20xx年3月 糖尿病眼合併症検査目的で初診。初診時新福田分類A1、この時点で血糖コントロールは良好。その後眼底所見が徐々に悪化し、4年後には新福田分類B2となり、両眼網膜光凝固術(PC)を施行。網膜浮腫及び網膜新生血管が消滅し、安定した状態で経過していた。この間も血糖コントロールは常に良好であった。PC施行5年後、右眼底黄斑部に硬性白斑と嚢胞様黄斑浮腫が出現し、矯正視力が1.0より0.2へと急激に低下した(図1)。蛍光眼底撮影の結果より局所性浮腫であったため、PCの追加を勧めるも拒否。やむを得ず、以前眼底所見が悪化した時に処方した際は効果不十分であった柴苓湯9.0g/日(分3)投与を提案したところ、患者より1日3回では服用回数が多いという訴えがあったため、効果不十分の理由の一つに服

図1 症例1 右眼 柴苓湯服用前



薬状況不良があったと考え、柴苓湯8.1g/日(分2)で処方した。その後、約2ヵ月で明らかな浮腫の軽減が認められた(図2)。この時点で矯正視力も0.5まで改善した。

症例2 70歳代 女性

【診断】 水晶体再建術後の黄斑浮腫

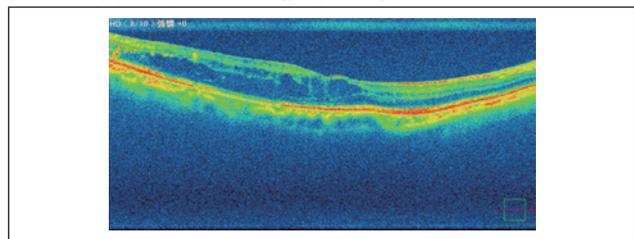
【経過】 20xx年4月 左眼水晶体再建術施行。術後7日目より霧視の訴えがあるも、この時点でははっきりとした異常所見は認められなかった。術後3週間目に光干渉断層計(OCT)上で漿液性網膜剥離と嚢胞様変化を伴う黄斑浮腫を認めた(図3)。術中経過も良好で、全身の合併症もなく、また、術前のOCT所見も正常であり、中心部、周辺部の網膜にその他の異常所見が見られなかったため、術後合併症の黄斑浮腫と診断した。この時点での矯正視力は0.6であった。患者本人に、術後起こり得る合併症であること、術後にNSAIDsの点眼を続けていけば特別な治療をしなくとも自然経過で治るものであることを説明し経過観察とした。しかし、その後浮腫の増大を認め、自覚症状の悪化から患者の不安の訴えが強くなり、浮腫軽減の目的で柴苓湯8.1g/日(分2)で処方した。その後、約3週間で浮腫は著明に消滅し(図4)、矯正視力も1.2まで改善した。

症例3 60歳代 女性

【診断】 網膜中心静脈閉塞症による黄斑浮腫

【経過】 20xx年6月 霧視を主訴に初診。右眼底に網膜中心静脈閉塞による眼底出血及び漿液性網膜剥離と嚢胞

図2 症例1 右眼 柴苓湯服用2ヵ月後



様変化を伴った黄斑浮腫を認めた(図5)。慢性関節リウマチのため、ステロイド剤内服中であった。蛍光眼底撮影の結果より虚血型と診断し、PC施行。同時に柴苓湯8.1g/日(分2)で処方した。その後、約2週間で黄斑浮腫は著明に軽減した(図6参照)。

(図は全てNIDEK-RC3000にて撮影されたものである。)

図3 症例2 左眼 柴苓湯服用前

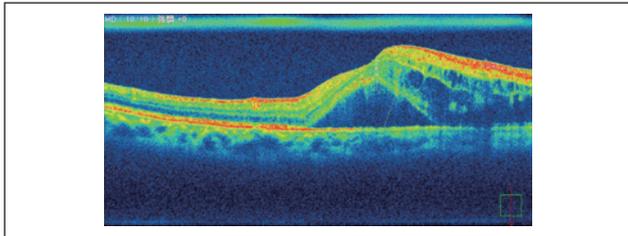


図4 症例2 左眼 柴苓湯服用3週間後

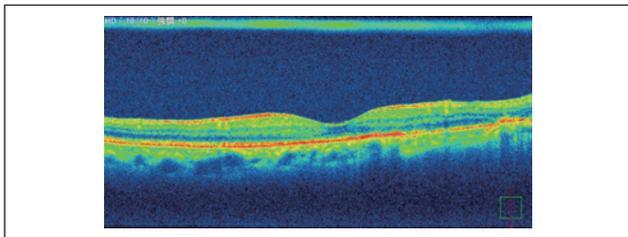


図5 症例3 右眼 柴苓湯服用前

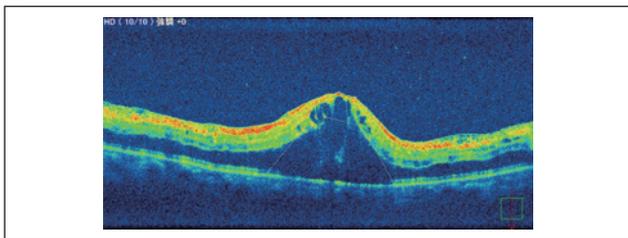
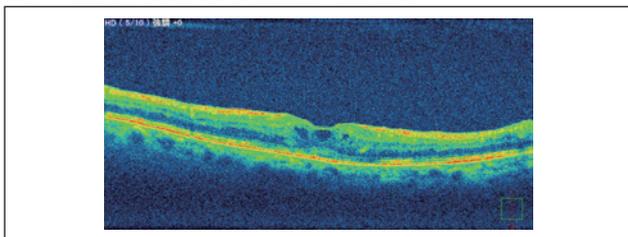


図6 症例3 右眼 柴苓湯服用2週間後



考察

紹介した3症例は柴苓湯単独投与で症状が軽快したものではないが、補助療法の柴苓湯投与がなければここまでの改善は認められなかったであろうと思われる症例である。

症例1は柴苓湯投与以前よりPCを施行されており、他科にて毛細血管拡張薬の投与を受けていた。糖尿病網膜症による嚢胞様黄斑浮腫は、局所性とびまん性に分類され、びまん性のものは病態から柴苓湯の効果はあまり期待できない。この症例は局所性であったため、柴苓湯の抗炎作用¹⁾と水分代謝調節作用²⁾の二作用が効果を発揮したと

考えられる。日本国内のエキス製剤には同じ名前の漢方薬でありながら構成生薬の種類や配合量の異なる「同名異方」が存在する。柴苓湯8.1g製剤は柴苓湯9.0g製剤よりも水分代謝調節作用を有する生薬の含有量が多い。症例1においては柴苓湯8.1g製剤に変更したことでより高い治療効果が得られたと考えられる。服用回数を2回とし、服薬アドヒアランスが良好であったことも状態軽快につながったと思われる。

症例2は、術前よりNSAIDsの点眼を続行しており、今回の浮腫は、術後黄斑浮腫としては典型的なものではなく、漿液性網膜剥離の軽快とともに自然消褪するものと思われた。一般的に水晶体再建術後の黄斑浮腫は経過観察で可と言われている。しかし、経過の長いものでは浮腫の完全消褪まで半年ほどかかるものもあり、短期間で軽快を願って処方したところ、柴苓湯の水分代謝調整作用により、期待以上の良い結果を得られたものと考えている。

症例3は柴苓湯処方と同時にPCも併施しているが、浮腫消褪が非常に速やかであったため、柴苓湯の主な二作用の他に、内因性ステロイド分泌促進作用が内服していたステロイドの効果を増強し、より短期間で浮腫軽減につながったものと考えている。

柴苓湯などの漢方薬は今まで分3製剤が通常であったが、服薬アドヒアランスが悪く、そのため期待した効果を得ることができないことも多い。今回の3症例は全て分2製剤としたことで、服薬アドヒアランスが良好であり、期待以上の効果を得られたものと考えている。

まとめ

今回の3症例から、柴苓湯の高い浮腫軽減効果をあらためて認識し、更に分2製剤で処方することで、服薬アドヒアランスが良好となった結果、より確実な治療効果を得られた。外来で黄斑浮腫を治療するにあたり、柴苓湯の処方是有効な治療の選択肢として常に念頭に置き、処方の際の投与回数も患者の服薬アドヒアランスが良好となるよう配慮すべきであると考えている。

【参考文献】

- 1) 阿部博子 ほか: 柴胡剤の薬理学的研究(第3報)ー糖質ステロイド剤の抗炎症作用に対する柴苓湯の影響ー. 日薬理誌 78: 465-470, 1981
- 2) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用. 和漢医薬学会誌 10: 204-209, 1993
- 3) 中野頼子 ほか: 柴苓湯によるヒト視床下部ー下垂体ー副腎系への影響. ホルモンと臨床 41: 725-727, 1993
- 4) 佐田敏明 ほか: 光干渉断層計を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する柴苓湯の有用性の評価. 横浜医学 59: 495-499, 2008
- 5) 広川博之 ほか: 黄斑浮腫に対する柴苓湯の使用経験. 眼科臨床医報 88: 570-573, 1994

自己免疫異常を有する着床障害に対する 柴苓湯の有効性

小埴医院 (茨城県) 小埴 清

【目的】自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性を検討した。

【方法】抗核抗体 (ANA)、抗カルジオリピン抗体 (ACA) IgG、ACA IgMのいずれかが陽性の、自己免疫異常を有する着床障害78例に、柴苓湯 (白朮配合) の単独投与を6~18ヵ月間行った。

【結果】柴苓湯投与後において、ANA、ACA IgG/IgM各抗体価の低下、E₂・P₄およびLeukemia Inhibitory Factor (LIF) 値の上昇、子宮内膜組織の状態の改善が認められた。

【結論】白朮配合の柴苓湯は、自己免疫異常を有する着床障害に有効であることが示唆された。

Keywords 着床障害、自己免疫異常、柴苓湯、白朮

緒言

機能性不妊症の原因の1つに自己免疫異常による着床障害が挙げられるが、これは自己免疫異常不妊症の延長線上に位置するとも考えられる。柴苓湯は、不妊・不妊症治療に臨床応用されている漢方薬であるが、自己抗体量低下作用がすでに明らかにされ、とくに自己免疫異常不妊症に対する有効性が示唆されている¹⁻³⁾。今回、自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性を検討した。なお、漢方エキス製剤には同名の処方でも製造メーカー毎に配合生薬の構成が異なるケースがある。柴苓湯もまたそれに該当する処方であり、白朮配合の製剤と蒼朮配合の製剤が存在するが、本検討では白朮配合の柴苓湯を用いた。

対象と方法

対象は、ANA陽性 (160倍以上 (FA法))、ACA IgG陽性 (10.0U/mL以上 (ELISA法))、ACA IgM陽性 (8.0U/mL以上 (ELISA法)) のいずれかに該当し、自己免疫異常による着床障害が疑われる患者で、柴苓湯投与に同意を得られた78例である。対象患者に、柴苓湯 (クラシエ薬品、KB-114、8.1g/日・分2) の単独投与を6~18ヵ月間行い、柴苓湯投与前後において、ANA、ACA IgG/IgM各抗体価の推移、黄体 (着床) 期のホルモン値 (E₂・P₄)、子宮内膜状況 (Leukemia Inhibitory Factor (LIF)、組織変化)、妊娠・流産の有無について観察した。

統計解析は、抗体価とホルモン値 (群内比較) およびLIF値はpaired t-test、ホルモン値 (群間比較) はone-way ANOVAならびにTukey-Kramer methodを用いて行い、いずれも危険率p<0.05の場合に統計学的有意差ありとした。

結果

1. 患者背景

患者背景を表に示す。平均年齢は36.0±5.4歳、陽性抗体はANA 30例、ACA IgG 40例、ACA IgM 56例 (重複あり) であった。

今回は習慣性流産とは診断されない着床障害も対象としたため、未妊の症例も含まれる。

2. 自己抗体価

ANA、ACA IgG/IgMは、いずれも柴苓湯投与後で有意な低下が認められた (図1)。

表 患者背景

年齢 (歳)	36.0±5.4	
BMI	24.9±3.1	
陽性抗体 (重複あり) (例)	ANA	30
	ACA IgG	40
	ACA IgM	56
経妊回数 (例)	0回	20
流産回数 (例)	1回	28
	2回	24
	3回	6

Mean±SD

3. 黄体(着床)期のホルモン値

ホルモン値はE₂、P₄ともに、柴苓湯投与後において有意な上昇が認められた(図2)。また患者を、結果的に妊娠維持できたもの(妊娠維持群)、妊娠したが後に流産となったもの(妊娠流産群)、妊娠が成立しなかったもの(妊娠不成立群)の3群に分類し、柴苓湯投与後のホルモン値について群別に比較検討したところ、妊娠維持群のP₄値は妊娠流産群に比し有意に高かった(図3)。

4. LIF

LIF値は、柴苓湯投与前より投与後で有意な上昇が認められた(図4)。

5. 子宮内膜組織

子宮内膜組織変化を調査したのは36例であった。36例中23例(63.9%)で、柴苓湯投与後に黄体期の子宮内膜組織中の間質拡大と腺管縮小等がみられ、子宮内膜組織の状態改善が得られた。代表的な2例の写真を提示する(図5)。

6. 妊娠・流産の有無

妊娠・流産の有無について調査できた48例の結果を提示する(図6:次頁参照)。妊娠し維持できたもの(妊娠維持群)は19例(39.6%)、妊娠したが後に流産となったもの(妊娠流産群)は6例(12.5%)、妊娠が成立しなかったもの(妊娠不成立群)は9例(18.8%)であった。

図3 柴苓湯投与後の黄体(着床)期のホルモン値 妊娠状況別

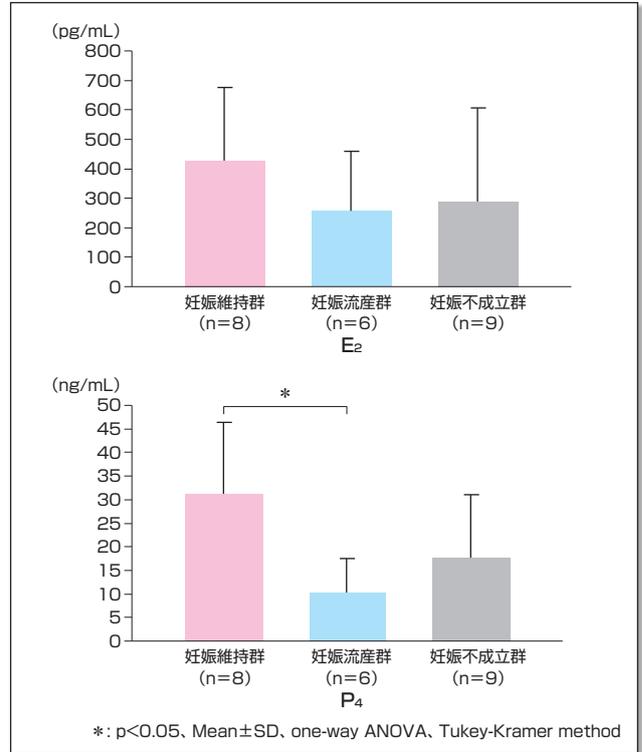


図1 自己抗体価

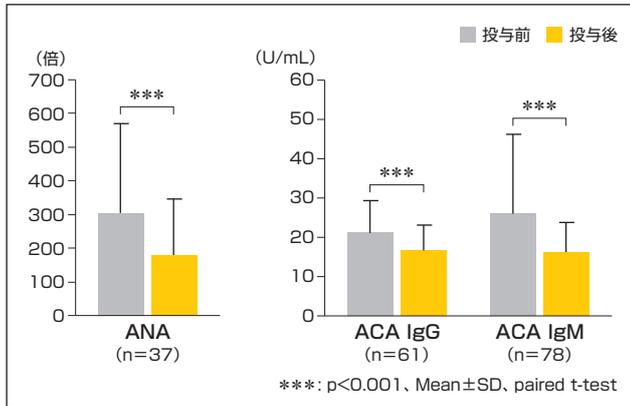


図4 LIF

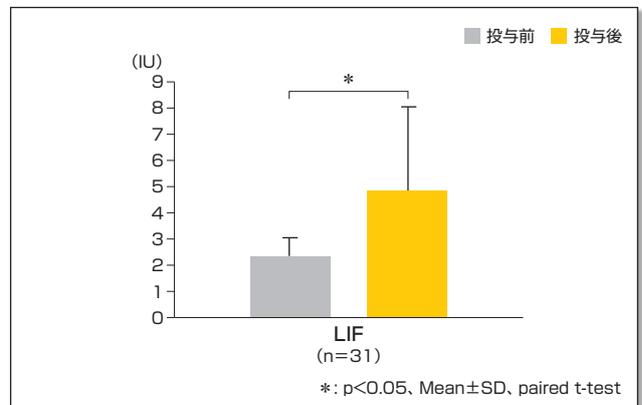


図2 黄体(着床)期のホルモン値

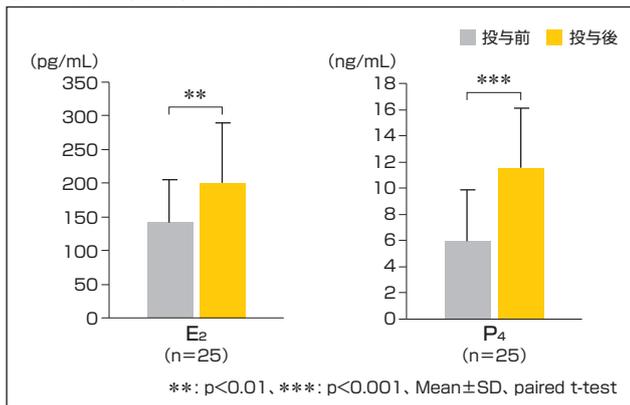
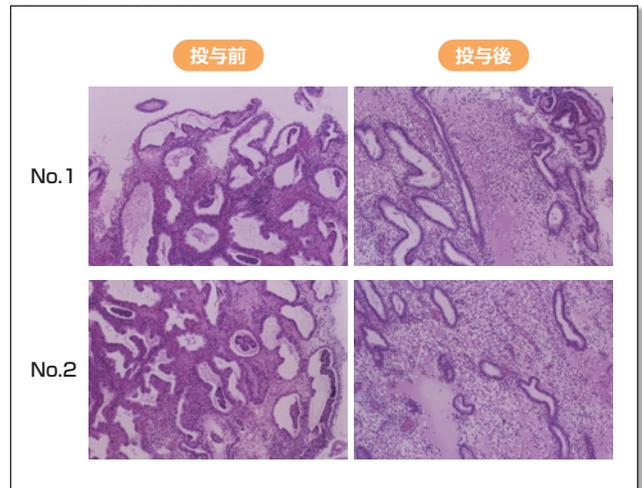


図5 子宮内膜組織



の(妊娠不成立群)は23例(47.9%)で、妊娠率は52.1%、流産率は24.0%であった。

7. 安全性

78例中、1症例で投与3ヵ月目にAST(GOT)、ALT(GPT)上昇の軽微な肝機能障害が出現したが、投与中止により2週間で改善したため、再投与を開始した。その後の肝機能に異常は認めなかった。

考察

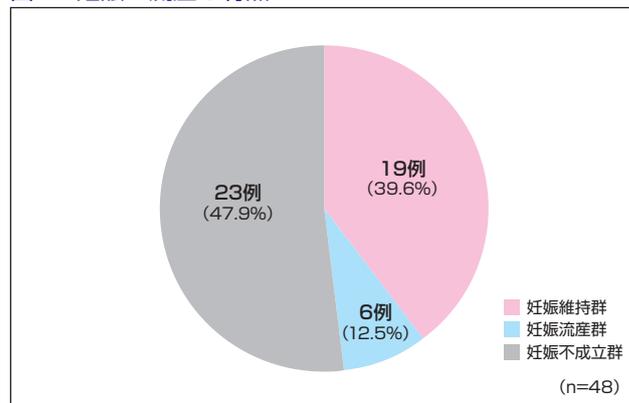
本検討より、柴苓湯(白朮配合)は、自己免疫異常を有する着床障害に有効であることが示唆された。今回、柴苓湯投与によりANA、ACA IgG/IgM 陽性患者の自己抗体価が低下し、黄体(着床)期のホルモン動態の改善とLIF値の上昇、子宮内膜状況の改善が認められた。この結果より、柴苓湯による着床障害改善の機序は、自己抗体価の低下による子宮内膜内の微小血管における血栓形成予防および血流動態改善効果から、ホルモンレセプターの活性が誘導されたと推定される。抗体量低下の機序については、Fujiiら⁴⁾はTh1/Th2サイトカインバランス調整作用によると報告している。また、白朮にはTh2サイトカインの1つであるIL-5の低下作用が報告されている⁵⁾。抗核抗体・抗リン脂質抗体が陽性の自己免疫異常を有する患者の免疫バランスは、Th2優位に過剰シフトしていると考えられ、自己免疫異常を呈する着床障害患者における柴苓湯の免疫バランス是正作用には白朮が深く寄与している可能性が高い。IL-6サイトカインのファミリーであるLIFは、柴苓湯投与によりTh2過剰状態を抑制することにより上昇したと推定される。

LIF値の上昇と子宮内膜間質および腺上皮の状態改善により、着床環境が良好に整ったと考えられる。

妊娠率および流産率に対する柴苓湯の影響については、本検討は対照群がないため言及できないものの、今後非投与群との比較検討を行い、報告予定である。

わが国で製造販売されている医療用医薬品の柴苓湯エキス製剤は、ツムラ社とクラシエ社の2つがあるが、両者は配合生薬の構成が異なる。1つは「朮」の違いであり、ツムラ社の製剤は蒼朮(キク科ホソバオケラ)、クラシエ社の製剤は白朮(キク科オケラ)が配合されている。もう1つの違いは使用生薬量の違いである。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であるが、クラシエ社の製剤は五苓散構成生薬量がツムラ社の製剤に比し沢瀉は20%、それ以外の生薬は50%多い。白朮・蒼朮は各々生薬単体として、また配合

図6 妊娠・流産の有無



処方としても薬理作用・臨床の有効性に差異を認めたとする報告が実際に存在する^{3, 5-9)}ことから、上記2点の相違点は軽視しがたいものである。筆者も配合生薬構成の差異による両柴苓湯の効能差については検討課題としたい。

【参考文献】

- 1) 田中栄一 ほか: 自己抗体陽性不育症患者に対する柴苓湯の有用性に関する臨床的検討. 日産婦会誌 47: 421-424, 1995.
- 2) 假野隆司 ほか: 抗核抗体価と抗カルジオリピン抗体量を指標とした自己免疫異常不育症に対する柴苓湯療法の有効機序の検討. 日東医誌 59: 699-705, 2008.
- 3) 假野隆司 ほか: 抗カルジオリピン抗体陽性不育症に対する蒼朮柴苓湯ならびに白朮柴苓湯の随証療法による抗カルジオリピン抗体量低下作用. 新薬と臨牀 58: 125-130, 2009.
- 4) 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.
- 5) 山岡康利 ほか: 白朮 (Atractylodes rhizome) と蒼朮 (Atractylodes lancea rhizome) の小腸上皮間リンパ球に対する作用の特徴に関する検討. 医学と生物学 152: 277-285, 2008
- 6) 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013.
- 7) 名取通夫 ほか: 漢方における白朮と蒼朮の検討. 日東医誌 47: 419-424, 1996.
- 8) 織田真智子 ほか: 蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討—利尿作用を中心として—. 和漢医薬学会誌 17: 115-121, 2000.
- 9) 假野隆司 ほか: 生児出生例から考察した卵巣機能不全不妊症に対する加味逍遙散の蒼朮製剤と白朮製剤の個体的効能差. 新薬と臨牀 57: 384-388, 2008.

セミナー開催情報

漢方の基礎から臨床にすぐに役立つ情報まで、
様々な角度から漢方を学ぶセミナーが開催されます。

第8回 若手医師のための夏季漢方入門セミナー

主催	東京女子医科大学附属東洋医学研究所
会期	2016年7月23日(土) 15:00~21:00 7月24日(日) 9:00~15:00 2日間
会場	東京女子医科大学病院 第1病棟3階 会議室 (東京都新宿区河田町8-1 都営地下鉄大江戸線若松河田駅徒歩5分ほか)
講師	松田 邦夫(特別講師)、佐藤 弘(特別講師)、杵渕 彰、稲木 一元、伊藤隆、他
参加資格	日本の医師免許をお持ちの方
募集人員	30名(先着順、定員になり次第締め切り)
参加費用	10,000円(夕食・昼食代、資料代含む) ※宿泊が必要な方は各自でご手配ください。
申込方法	東洋医学研究所ホームページ内から専用申込書をダウンロードして記入し、 E-mailで申し込み手続きを行ってください。 セミナー案内ページ http://www.twmu.ac.jp/IOM/kankeisya/index.html
申込先	東京女子医科大学東洋医学研究所 E-mail: seminar.bd@twmu.ac.jp TEL: 03-6864-0824 FAX: 03-6864-0827 ご注意ください: webメール(ヤフーメール、gメール等)は受信できませんのでご了承ください。

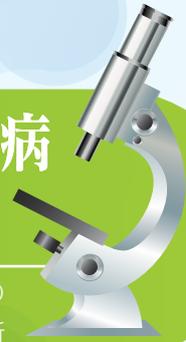
第6回 若手医師のための漢方医学セミナー

主催	日本中医学会、日本TCM研究所、クラシエ薬品株式会社
会期	2016年10月7日(金)~11日(火) 4泊5日
会場	クロス・ウェーブ船橋 (千葉県船橋市本町2-9-3 TEL: 047-436-0111)
参加資格	原則として30~40歳までの若手医師
募集人員	20名(先着順、定員になり次第締め切り)
参加費用	40,000円(期間中の宿泊費、食事代としてホテルに直接お支払いいただきます) ※受講料、テキスト代などは一切かかりません。
申込方法	下記クラシエ薬品株式会社ホームページ「漢方優美」内の「若手医師のための漢方医学セミナー」 募集要項をご確認いただき、E-mailでお申し込みください。
申込ページ	クラシエ薬品株式会社ホームページ「漢方優美」 http://www.kampoyubi.jp/

第6回 若手医師のための漢方医学セミナー会場変更のご案内

この度の熊本地震により被災された皆様に謹んでお見舞い申し上げます。
南阿蘇村河陽「アソシエート」様にて開催を予定しておりましたが、会場であるアソシエート様が
被災されたため、今年度は開催場所を上記の通り変更して開催いたします。

抑肝散加陳皮半夏のアルツハイマー病 症状改善のメカニズム



福永 浩司¹⁾、泉 久尚¹⁾、藤田 日奈²⁾、与茂田 敏²⁾

1) 東北大学大学院薬学研究科・薬理学分野 2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

はじめに

アルツハイマー病 (AD) は認知症患者の約50%を占め、レビー小体型認知症は約20%を占める。両認知症ともに記憶障害や実行機能障害等の中核症状と幻覚や抑うつ等の周辺症状 (BPSD) を呈する神経変性疾患であり、認知症の最も主たる病因である^{1, 2)}。わが国では高齢者の増加に伴いAD型およびレビー小体型認知症の発病・有病率が増加しており、これら認知症のBPSDは患者本人だけでなく家族や介護者のQOLを低下させることから、その治療法の選択肢を増やすことは喫緊の課題である。ADおよびレビー小体型認知症患者の脳内ではアセチルコリン神経の顕著な脱落が認められることから、臨床ではドネペジル塩酸塩などのアセチルコリンエステラーゼ阻害薬が治療の第一選択薬である³⁾。また近年では、ドネペジル塩酸塩の単独投与では改善効果が認められないような患者のBPSDに対して漢方薬を併用する試みが行われている。

抑肝散加陳皮半夏は白朮、当帰、柴胡、陳皮、川芎、甘草、茯苓、半夏、釣藤鈎からなる日本の伝統的な漢方薬であり、イライラや不眠、けいれんなどの症状に用いられる⁴⁾。抑肝散は動物レベルでは脳血管性認知症モデルラットにおいて認められる記憶障害とBPSDに対する治療効果が認められ^{5, 6)}、さらに臨床レベルでもAD患者のBPSDに対して有効であるという報告がある⁷⁾。また、最近では白朮の成分であるアトラクチレノリドⅢがプロテインキナーゼC (PKC) を活性化し、活性酸素種 (ROS) の産生およびcaspase-3の活性化を抑制することで認知機能障害モデルラットにおける記憶障害を改善することが示された⁸⁾。このことから、抑肝散加陳皮半夏が持つ認知症の中核症状およびBPSDに対する改善効果にはアトラクチレノリドⅢが関わっている可能性がある。本研究ではADモデルである嗅球摘出 (OBX) マウスを用いてADに認められる認知機能障害およびBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢの治療効果を検討した。

試験方法と結果

【実験プロトコール】 8週齢の雄性DDYマウスを用いて、以前の報告に従いOBXマウスを作製した⁹⁾。OBXマウスでは2週間目以降に認知機能障害とうつ様行動が発現する。2週間目からは抑肝散加陳皮半夏 (1,000mg/kg) あるいはアトラクチレノリドⅢ (1.0、3.0mg/kg) を18日間1日1回経口投与した。28日目から行動薬理試験を行い、その後断頭し、海馬領域を摘出した (図1)。

【認知機能障害に対する効果の検討】 OBXマウスに認められる記憶障害に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の効果を検討するため行動薬理試験を行った。空間参照記憶能力をY字迷路試験によって評価した (図2-A)。OBX+溶媒

(0.5% carboxymethyl cellulose (CMC)) 投与群では偽手術+溶媒投与群と比較して交替行動率に有意な低下が認められ、それはアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の投与により改善した。次に、長期記憶および恐怖条件付け文脈記憶を評価するために新規物体認識試験および受動回避試験を行った (図2-B、C)。OBX+溶媒投与群は新規物体認識試験において物体識別率が障害された。受動回避試験では恐怖条件付け文脈記憶が障害された。それらの文脈記憶障害はアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の継続投与によって有意に改善した。

【うつ様症状に対する効果の検討】 OBXマウスには記憶障害のほかに抑うつや多動などの BPSDが認められる^{10, 11)}。今回の検討では抑うつに対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の効果を尾懸垂試験によって評価した (図3)。OBX+溶媒投与群では偽手術+溶媒投与群と比較して無動時間に顕著な増加が認められうつ様症状を呈していたが、それはアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の投与によって有意に減少した。このことから、アトラクチレノリドⅢはBPSDとしての抑うつにも有効であることが明らかとなった。

【海馬領域におけるATP量に対する効果の検討】 ADモデルマウスの脳内ではATP量が減少しているという報告がある¹²⁾。そこで今回の検討においてOBXマウスの脳内海馬領域におけるATP量をATPアッセイキット (東洋インキ社製) を用いて測定した (図4)。OBX+溶媒投与群では偽手術+溶媒投与群と比較してATP量が有意に減少したが、アトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の投与はその減少を有意に改善した。

考察とまとめ

抑肝散はOBXマウスにおける記憶障害とBPSDを改善するという報告がなされている¹³⁾。予想通り、OBXマウスに認められる記憶障害およびうつ様症状は抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢの投与によって改善された。OBXマウスでは逆行性に中隔野のアセチルコリン神経が変性脱落し、海馬へのアセチルコリン神経投射が損傷される¹⁴⁾。同時に、海馬において記憶形成に重要なカルシウム/カルモデュリン依存性プロテインキナーゼⅡ (CaMKⅡ) 活性が低下する¹⁵⁾。その結果、認知機能

図1 実験プロトコール

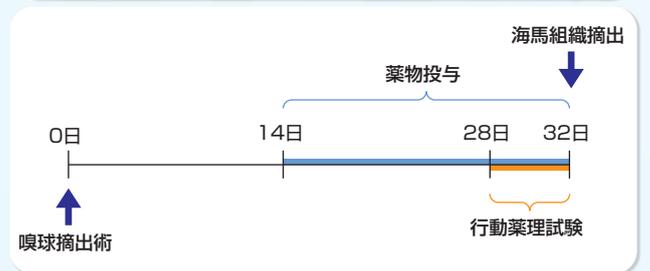


図2 OBXマウスにおける認知機能障害に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の改善効果

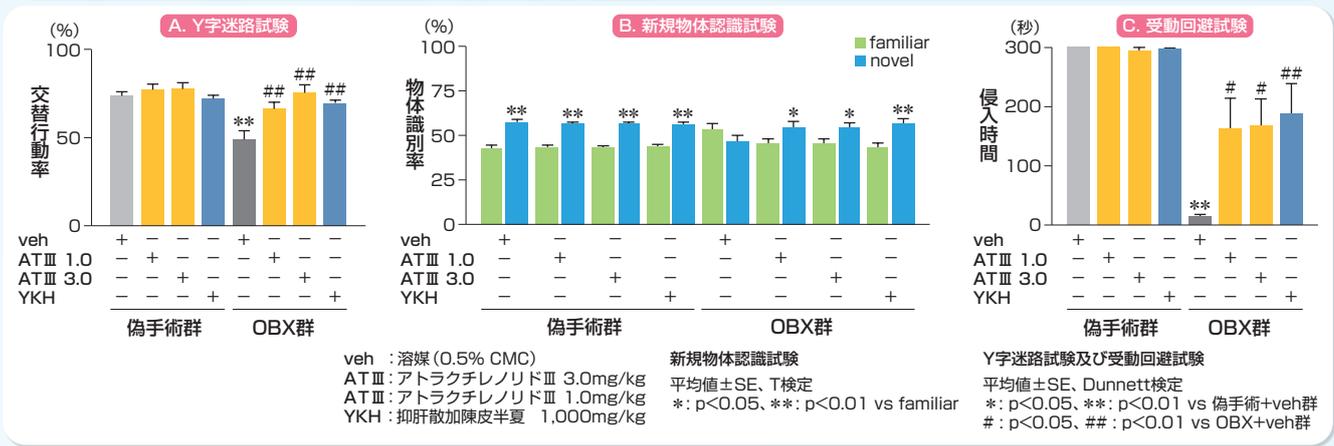


図3 OBXマウスに認められるうつ様症状に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の改善効果

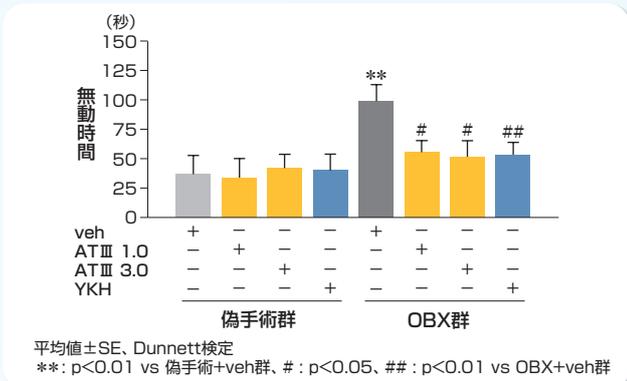
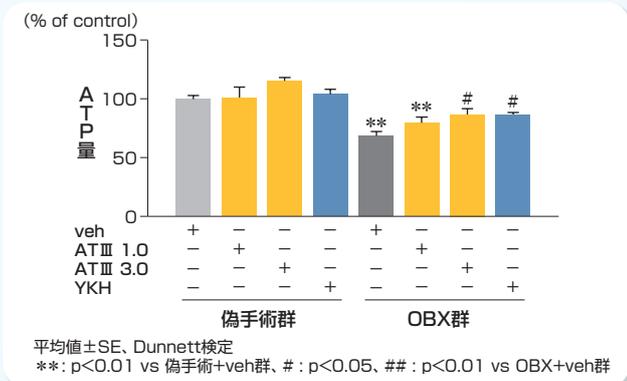


図4 脳内海馬領域におけるATP量に対するアトラクチレノリドⅢと抑肝散加陳皮半夏の効果



障害が起こる。われわれの研究では抑肝散加陳皮半夏がOBXマウスの中隔野アセチルコリン神経を保護するかの検討はしていない。しかし、海馬のCaMKⅡ活性が抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢ投与で回復すること確認した。従って、認知機能改善効果にはCaMKⅡ活性の回復が関与すると考えられる。最近、白朮の成分であるアトラクチレノリドⅢが認知機能障害モデルラットの記憶障害に対して有効であることが報告された。本研究でアトラクチレノリドⅢはOBXマウスの海馬において減少しているATP量を有意に回復させた。ATPは脳の正常な機能を維持するためのエネルギー源である。AD患者の脳では神経細胞死が起こり脳の萎縮が認められることはよく知られているが、その神経細胞死にはATPレベルの減少も関与すると考えられる¹⁶⁾。さらに、プロテインキナーゼ活性の回復にも基質であるATPの産生亢進が関与すると考えられる。ATP

の減少を防ぐことが病気の発症・進行を抑制することに重要であると考えられる。従って、抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢの投与によるATPの産生亢進によって脳の正常な機能が維持され、AD様症状が改善されると考えられる。

今回の研究で、ADモデルマウスにおける中核症状としての記憶障害とBPSDとしてのうつ様症状に対して抑肝散加陳皮半夏およびアトラクチレノリドⅢがATP量を増加させることで改善効果を発揮するというを初めて明らかにした。今後は、抑肝散加陳皮半夏によるATP産生亢進の機序について明らかにする必要がある。

【参考文献】

- 1) レビー小体型認知症の診断と治療, 小坂恵司編集, Harunosora社
- 2) Finkel SI, et al.: Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int. Psychogeriatr* 8: 497-500, 1996
- 3) Giacobini E: Cholinesterase inhibitor therapy stabilizes symptoms of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 14: S3-10, 2000
- 4) Hsu HY, et al.: Commonly Used Chinese Herb Formulas with Illustrations. Oriental Healing Arts Institute (OHA) Press.: 343-346, 1980
- 5) Nagao M, et al.: Effect of yokukansan on sleep disturbance in a rat model of cerebrovascular dementia. *Traditional & Kampo Medicine* 1: 19-26, 2014
- 6) Nogami A et al.: Effect of yokukansan on memory disturbance in an animal model of cerebrovascular dementia. *Journal of Traditional Medicines* 30: 164-175, 2013
- 7) Iwasaki K, et al.: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry* 66: 248-252, 2005
- 8) Zhao H, et al.: Neuroprotection and mechanisms of atractylenolide Ⅲ in preventing learning and memory impairment induced by chronic high-dose homocysteine administration in rats. *Neuroscience* 290: 485-491, 2015
- 9) Han F, et al.: The vanadium (IV) compound rescues septo-hippocampal cholinergic neurons from neurodegeneration in olfactory bulbectomized mice. *Neuroscience* 151: 671-679, 2008
- 10) Slotkin TA, et al.: Modeling geriatric depression in animals: biochemical and behavioral effects of olfactory bulbectomy in young versus aged rats. *J Pharmacol Exp Ther* 289: 334-345, 1999
- 11) Breuer ME, et al.: Antidepressant Effects of Pramipexole, a DopamineD3/D2 Receptor Agonist, and 7-OH-DPAT, a Dopamine D3 Receptor Agonist, in Olfactory Bulbectomized Rats. *Eur J of Pharmacol* 616: 134-140, 2009
- 12) Chen YJ, et al.: Neuroprotective effects of icariin on brain metabolism, mitochondrial functions, and cognition in triple-transgenic Alzheimer's disease mice. *CNS Neurosci Ther*: Epub ahead of print, 2015
- 13) Yamada M, et al.: Ameliorative effects of yokukansan on learning and memory deficits in olfactory bulbectomized mice. *J Ethnopharmacol* 135: 737-746, 2011
- 14) 福永浩司: カルモユリリン依存性キナーゼを介した認知改善作用のメカニズム. *phil漢方* No51: 30-32, 2014
- 15) Izumi H, et al.: Memory improvement by Yokukansankachimpinhang and atractylenolide Ⅲ in the olfactory bulbectomized mice *Ad Alz Dis* 5: 35-45, 2016
- 16) 垣塚 彰: ATP 恒常性の破綻と疾患. *医学のあゆみ* 254: 361-367, 2015

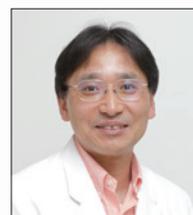
【お詫びと訂正】

No.59(2016年4月発行)当コーナーにおいて誤りがございました。ご迷惑をおかけいたしましたことをここに深くお詫びし、以下のとおり訂正いたします。

- ①P25 左列30行目
誤)「本剤が特に暴言や不穏などの攻撃性を中心とした」
正)「抑肝散が特に暴言や不穏などの攻撃性を中心とした」
- ②P27 参考文献 6)
誤)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。
正)認知症患者の行動・心理状態(BPSD)に対する抑肝散長期投与の安全性および有効性の検討。

精神神経科領域における漢方治療の意義

大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室 医学部講師 田上 真次 先生



1996年 大阪大学医学部 卒業
2001年 大阪大学大学院医学系研究科 内科系博士課程 修了
同 年 ベルランド総合病院 神経科 副医長
2003年 大阪大学大学院 医学部 精神医学教室 助手
2005年 大阪大学大学院 医学部 精神医学教室 助教
2007年 大阪大学大学院 医学部 講師

精神神経科領域においても漢方治療は広く発展と普及を続けている。大阪大学大学院医学系研究科 精神医学教室の田上真次先生は、アルツハイマー病の最先端の研究を精力的に進めておられる一方で、日常診療において漢方治療を取り入れ、着実に治療成果をあげておられる。そこで、精神神経科領域の現場で漢方治療がどのように用いられているか、漢方治療の現状と将来展望について伺いました。

アルツハイマー病の早期発見と早期介入の研究について

本学の精神医学教室は開設依頼、伝統的にすべての精神医学領域をカバーしており、研究面では現在、神経化学、認知行動生理、神経心理、精神病理、脳波睡眠の5つの研究グループが先駆的な研究を進めています。私が所属している神経化学研究室の「アルツハイマー病診断治療薬開発研究グループ」(チームリーダー；大河内正康先生)では、アルツハイマー病(AD)診断薬の開発とAD治療薬の作用機序の解明を進めています。

認知症の患者さんは経年的に増加しており、2025年の推計患者数は700万人と、大きな社会問題となっています。現在は、認知症の進行を遅延させる治療が主体ですが、認知症の早期発見と、認知症の根本治療薬による早期からの介入がこれからの治療戦略になると考えられます。

当科ではAD診断薬について、AD脳に大量に蓄積するアミロイドβ42(Aβ42)のサロゲートマーカーとしてAβ42と同じメカニズムで産生され、かつ凝集しないAPL1β(APLP1由来のAβ-like peptide)を脳脊髄液中(CSF)に同定しました。CSF中のAPL1β産生量を測定することで、脳内Aβ42の産生比を推定できると考えています。現在、末梢血中に存在する脳由来APL1βを定量することが可能となっています。これが実用化されれば、末梢血中のAPL1β量を測定することで脳内Aβ42の産生比を推定で

き、ADになるリスクが高い群を広くスクリーニングすることが可能になると考えています。

またAD治療薬の作用機序に関しては、現在開発中のAD治療薬の作用メカニズムをヒトiPS由来の大脳皮質神経細胞を用いて解析しています。そして2013年には、Aβ42の産生を特異的に阻害するγセクレターゼ修飾薬の作用機序を解明しました。

当院の神経科・精神科における認知症の診療について

当科では、午前中には外来担当医が精神疾患全般を診療し、午後には物忘れ外来、統合失調症専門外来、睡眠障害専門外来などの専門外来を開設しています。神経心理外来では、専門的な認知機能検査による認知症の鑑別や、短期間の検査入院で画像検査、認知機能検査、生理学的検査、髄液採取などを集中的に行うプログラムがあります。

現在、「物忘れ外来」は6名の医師がそれぞれ50~100名の患者さんを担当していますが、BPSD症状を呈する患者さんはそのうちの25~50名であり、その約半数に漢方治療が行われています。BPSD症状には抑肝散の使用が日本老年医学会ガイドライン(案)でも推奨されていますが、意欲の低下や食欲の低下がみられる患者さん、抑肝散の服用で胃もたれを訴える患者さんには抑肝散加陳皮半夏が適しています。

また、「物忘れ外来」にはADや軽度認知機能障害ではない、いわゆる「主観的認知機能障害」も多く受診されます。

大半の患者さんは経過観察のみとされますが、実際には何らかの問題を有している場合が多いため、漢方医学的な診察によって正常な老化からの逸脱が見られれば、患者さん個々の身体・精神状態に合った漢方薬による是正を試みています。具体的には、「気力・食欲が乏しい、不安」には加味帰脾湯、「短気やイライラ」には抑肝散加陳皮半夏、「補腎」による老化の遅延のためには八味地黄丸などを使用しています。

神経科・精神科領域における漢方診療について

当科では神経症圏内や適応障害に対しても、比較的軽度の場合は漢方治療を行っています。また、パニック障害や睡眠障害に対しても症状が比較的軽い場合は柴胡加竜骨牡蛎湯や半夏厚朴湯などの気剤の処方と生活指導や鍼灸の知識を活かしたストレス対処法の指導を組み合わせています。そして、発作が起こりそうな時や電車に乗る前などに精神安定剤を頓用で内服してもらっています。

また診療に際しては、消化管機能の低下が心身の不調に影響を及ぼすことを念頭に置く必要があります。そのような場合は、食事指導とともに便秘には瀉下剤、胃もたれには半夏瀉心湯や六君子湯、茯苓飲で消化管機能を改善することで間接的に身体・精神症状の緩和を図ることも多くあります。

その他にも、統合失調症や気分障害にも補助的に漢方薬を用いたり、向精神薬の副作用の緩和を目的に漢方薬を用いるなど、その用途はかなり広いと言えます。参考までに、様々な感情の乱れに着目した方剤の選び方を図に示します。たとえばBPSD症状の治療に用いられる抑肝散加陳皮半夏は、イライラを訴える患者さんのすべてに用いても良いほど汎用性の高い処方であり、パニック障害、大うつ病性障害、適応障害、統合失調症や睡眠障害など幅広く用いることができます。実際にイライラが主訴の患者さんに抑肝散加陳皮半夏を処方することで、症状の改善とともに前

図 様々な感情の乱れとそれらを緩和する漢方薬



医で処方されていた抗不安薬の処方量の漸減が可能となった症例を経験しました(表)。

半夏厚朴湯も汎用性の高い処方であり、落ち込み、憂うつ、動悸などに用いています。また、咽喉頭異常感症には四逆散と併用することが多いですが、漢方薬を一剤で賄うために柴朴湯(小柴胡湯半夏厚朴湯合方)も良い処方と考えています。半夏厚朴湯は咽頭部の滞り(異常感)を下に降ろすイメージで用いられますが、柴胡剤を併用することで胸腹部の閉塞を開きますので、より通りやすくなる印象です。

まとめ

—精神神経科領域での発展が期待される漢方治療—

精神神経科領域において、漢方治療は非常に幅広く用いることができますので、私は学生や若手医師に対して積極的に漢方治療の良さをお伝えしています。最近では、興味を持って積極的に漢方治療を取り入れる医師も増えてきましたので、さらにこのような医師の多くが漢方医学の基本的な概念を理解し、精神科領域で使用頻度の高い処方を適切に使用できるようになってほしいと思っています。そのためには、私もさらに診療技術を磨くことで、若手医師の研鑽の一助となり、いつの日か、当医局で東洋医学的な用語を用いた討論ができるようになりたいと願っています。

表 抑肝散加陳皮半夏の追加により抗不安薬を減じることが出来た症例(44歳 女性)

【主 訴】イライラ、動悸、不安、両眼の痛み
 【既往歴・家族歴】特記すべきことなし
 【現病歴】20歳頃両眼ベーチェット病を発症、複数回の入院歴あり。眼痛が続き、イライラ、動悸、不眠、一人でいると不安で仕方がないなどの訴えが強かった。子どもにあたり口論が絶えない。徐々に抗不安薬・抗精神病薬の投与量が増加した。
 【所 見】脈沈、舌、厚白苔、腹力軟、臍上動悸、胃部振水音あり
 【経 過】イライラ改善目的にて抑肝散加陳皮半夏3包/日処方
 ●2週間後、「粉薬は飲みにくい！」(服用継続を指導)
 ●4週間後には「おいしい」と感じ、イライラが改善。
 ●その後、抗不安薬などの漸減を提案した。

向精神薬処方状況の推移(主治医交代時 → 抑肝散加陳皮半夏導入後)

アルプラゾラム(0.4)	6錠/日	→ 3錠/日
ロフラゼパムエチル(1)	3錠/日	→ 中止
エチゾラム(0.5)	2錠/日	→ 続行
レボメプロマジン(5)	2錠/日	→ 中止
フルニトラゼパム(2)	3錠/眠前	→ 続行
フルニトラゼパム(1)	4錠/眠前	→ 処方量調整中

Kracie



twice or three times a day 選べるやさしさ



スティックで、健やかな暮らしへ

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

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

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

2012年5月作成