

No.
62

phil 漢方

特別対談

精神症状を 漢方で診る

—精神科疾患に対する漢方治療の考え方—

TOPICS

体液酸性化と漢方

漢方臨床レポート

- 高齢者の入院で苦慮する看護負担を軽減させた抑肝散加陳皮半夏
- 月経前症候群 (PMS) に抑肝散加陳皮半夏が有効であった症例の検討
- 安定期のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性患者に対する人參養榮湯の投薬経験

CONTENTS

■ 特別対談 精神症状を漢方で診る ー精神科疾患に対する漢方治療の考え方ー 3

東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科 塚原 美穂子
証クリニック吉祥寺 院長 入江 祥史

■ 漢方薬理・最前線 桂枝茯苓丸 [2] 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 甘草湯 12

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪

■ 漢方臨床レポート

高齢者の入院で苦慮する看護負担を 軽減させた抑肝散加陳皮半夏 14

1) 国立病院機構 神戸医療センター 皮膚科、2) 神戸百年記念病院 和漢診療科、3) にいざわ内科・漢方クリニック、
4) 兵庫県立加古川医療センター 看護部、5) 兵庫県立加古川医療センター 皮膚科

山本 篤志^{1, 2)}、新沢 敦^{2, 3)}、堀江 延和²⁾、小林 香織⁴⁾、小豆 ますみ⁴⁾、
白井 成鎬⁵⁾、井上 友介⁵⁾、足立 厚子⁵⁾

月経前症候群 (PMS) に抑肝散加陳皮半夏が 有効であった症例の検討 17

後藤産婦人科医院 後藤 誠

安定期のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性患者に 対する人参養栄湯の投薬経験 20

野口内科クリニック 野口 隆俊

■ TOPICS 体液酸性化と漢方 22

京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 教授 丸中 良典

■ BASIC RESEARCH

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 (第二報) ー抑肝散加陳皮半夏の血清中BDNF濃度に及ぼす影響についてー 24

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 産婦人科医療において漢方が果たす役割 26

医療法人三生会 みちがみ病院 副院長 多久島 康司

精神症状を漢方で診る —精神科疾患に対する漢方治療の考え方—

証クリニック吉祥寺
院長

入江 祥史 先生

東邦大学医療センター大森病院
東洋医学科

塚原 美穂子 先生

新たな作用機序の向精神薬や抗うつ薬などの登場により、統合失調症やうつ病、不安障害など精神科疾患の治療成績は着実に向上しており、漢方治療が第一選択と考えられる疾患は少ない。しかし、抗精神病薬の連用による副作用への不安感から、患者自身が漢方治療を求めて専門外来を受診されるケースも散見される。

そこで今回は、精神保健指定医・精神科専門医でもある東邦大学医療センター大森病院 東洋医学科の塚原美穂子先生をお招きし、精神科疾患に対する漢方治療の考え方について「精神症状を漢方で診る」をテーマに、証クリニック吉祥寺 院長の入江祥史先生とご対談いただいた。

I 精神症状の方向性を考える

不安と抑うつの基本的な考え方

入江 精神科領域の疾患・症状における漢方治療の考え方について、精神科専門医として、さらに漢方専門医としてご活躍の塚原美穂子先生とお話を進めてまいります。

精神疾患には、漢方治療が適応となる場合と不適応の場合があると思います。

塚原 精神科の疾患は大きく分けて、幻覚や妄想を伴う「統合失調症」、うつ病などの「気分障害」と神経症などの「ストレス性障害」の3つのカテゴリーがあります。統合失調症や重症うつ病は精神科専門医による診療が必要ですが、それ以外は漢方の適応と言えます。

入江 漢方で対処できる範囲は非常に広いということで

すね。

塚原 「不安」と「抑うつ」をご理解いただければ、多くの精神症状は漢方の適応があります。不安と抑うつは併存することもあります。基本的に両者は対極の症状なので、現在はどちらの症状がより前景に現れているかを把握してアプローチします。また、精神症状は自律神経の状態に影響して様々な身体症状として現れますから、それらを見極めることで患者さんをより把握できると思います。

入江 精神科を専門としていないわれわれは、精神症状を訴える患者さんをご専門の先生にご紹介するかどうかを見極め、われわれでも診療できる患者さんについては、患者さんが不安と抑うつのどちらの方向を向いているかを見極めることが重要ということですね。

塚原 不安は動きにまとまりがない「過活動」であり、抑うつは動かなくなる「停滞」です。さらに、不安と抑うつは、生活上の支障が生じていることがポイントとして挙げられます。



塚原 美穂子 先生

1999年 千葉大学医学部 卒業
同 年 国立精神神経センター国府台病院にて研修
2001年 慶應義塾大学病院 精神・神経科 入局
2002年 国立療養所久里浜病院 勤務
2013年より現職

一時的な不安や抑うつは健常人でもあります。それらが長く続くことによって生活に支障をきたすほどの量的・質的な問題があり、身体症状も伴ってくると治療対象となります。

不安と抑うつの対極性

入江 不安について、さらに詳しくご説明をお願いします。

塚原 不安は「過敏・過活動」の状態です。先々のことを考えてしまい、その結果、恐怖を感じたり逃避したりというように、それが起きる状況からの回避行動が一緒に表に現れてきます(図1)。また、交感神経の緊張状態を精神症状に翻訳している部分もあり、それが身体症状に現れていると思います。

入江 漢方医学的にはどのように捉えればよいですか。

塚原 「気逆」と捉えています。気が上手く流れずに、“あちこちに出口を探している状態”とイメージすると分かりやすいと思います。

入江 次に、抑うつについてご説明をお願いします。

塚原 一般に抑うつのスクリーニングの際には、抑うつ気分の有無と、興味や関心・喜びの消失の有無をお尋ねする「二質問法」を用います。その他にも「考えられない」、「集中できない」、「同じところをぐるぐる回って進まない」というような思考・集中力の低下があります。

入江 不安とは明らかに異なりますね。

塚原 不安はあちこちに考えが飛んで思考がまとまらない状態ですが、抑うつの方は同じことをずっと考えてしまい、そこから進まない状態です。「気うつ」や「気滞」と考えてよいと思います(図1)。抑うつは精神的ストレスに対して、不安とは対極の症状が現れます(図2)。

入江 精神的なストレスが誘因となって、それに対して患者さんがどのように反応するかで、不安と抑うつに分かれるということですね。

塚原 明らかな誘因がない場合もありますが、大半の患者さんは複数のストレスが誘因となって、負荷過剰の状態で発症することが多いと思います。ストレスを精神的・身体的に「消化」できればよいのですが、“消化できずにため込んでしまう場合は抑うつ”、“ため込む力がなくて発散する場合は不安”として現れます。

II 不安に対する漢方医学的アプローチ

基本処方黄連解毒湯と苓桂朮甘湯

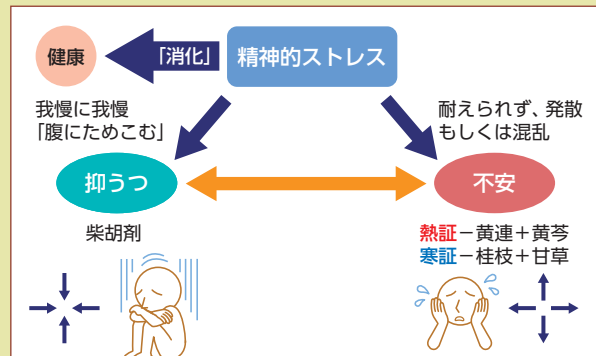
入江 不安と抑うつに対する治療について、さらにお話を進めます。まず、不安に対する漢方医学的なアプローチに

図1 不安と抑うつ

	不安「過敏・過活動」	抑うつ「停滞」
身体症状	①循環 めまい、動悸、立ちくらみ	特異的なものはないが、高血圧/糖尿病、虚血性疾患
	②代謝 下痢、腹痛	便秘、内分泌疾患(甲状腺異常)などの既往歴
	③呼吸 過呼吸、胸部圧迫感	喉がつかまる感じ
精神症状	●未来志向「先のことを考えすぎる」 ●いろいろ考えて不安になる、恐怖感、逃避	●過去向き「過ぎたことを後悔する」 ●落ち込む、おっくうになる、楽しくない
動き	→動きの過剰「気逆」	→動きの不足・停滞「気滞」

塚原 美穂子 先生 ご提供

図2 抑うつと不安の対極性



塚原 美穂子 先生 ご提供

ついて教えてください。

塚原 精神症状に対するアプローチには、今のつらい精神症状を治める標治的な考え方と、症状がある程度治まった後に本質的な部分にアプローチする本治的な考え方という、精神と身体の両方へのアプローチがあります。

不安の標治的なアプローチに、私は黄連解毒湯と苓桂朮甘湯を用いていますが、良好な経過を辿ることを多く経験しています(図3)。これらの服用を続けていただくと改善の兆しがみられるようになるので、そこから本治的な治療を考えます。

入江 改善の兆しがみられるまで、どれくらいの時間がかかりますか。

塚原 次回の診察の際(2~4週間後)に、「少し落ち着きました」とおっしゃる方が多いように思います。

入江 漢方薬で標治をしながら、精神療法も併用されるのですか。

塚原 認知行動療法的なアプローチは必要です。不安が起こ



入江 祥史 先生

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

図3 不安への処方 -first choice-(標治的に)

黄連解毒湯

熱証、男性に多い、元々体力あり、のぼせや落ち着きのなさを伴う
黄連+黄芩:清熱

苓桂朮甘湯

寒証、女性に多い、体力少ない、動悸・めまいなど気逆・水滯を伴う
桂枝+甘草:心の陽気を強める

対症療法的に、抗不安薬代わりに使用可能

塚原 美穂子 先生 ご提供

図4 症例1 67歳 男性

【主 訴】

血圧上昇、発汗、動悸

【現病歴】

5ヵ月前より、グループホームに入居。多人数での生活に慣れず、血圧上昇、両手に発汗、動悸、不眠。床に入り考えごとをすると動悸がして、発汗。なかなか寝つけず、朝方中途覚醒。

【既往歴】

虫垂炎手術:15歳、腸閉塞:35歳頃

【所 見】

やせ型

脈:沈 弦 数

舌:淡紅、白膩苔(一部黄色)

腹診:腹力中等度、軽度腹直筋緊張

●赤い顔色。眼球結膜に充血。薄着傾向。

●多弁だが迂遠。質問に対してどんだん話が広がり、結局質問の答えにたどりつかない。

【処 方】

荊芥連翹湯(分3)、黄連解毒湯(眠前)

【経 過】

2週間後、動悸と手掌発汗の改善、「だいぶ落ち着いてきた」。

4週間後、自覚症状は改善、「だいぶストレスが多かったと気づいた」。

塚原 美穂子 先生 ご提供

る状況への回避行動があるような方には、症状が収まってきたら積極的な状況曝露、すなわち“勇気を出してもう一度やってみよう”とお勧めします。上手いいかない場合もありますが、「まだダメだ」というご自身の状態をわかることも大事です。

入江 たとえば、乗り物に乗れない、乗ると動悸がする、という方にも同様にされるのですか。

塚原 漢方薬を服用すると自律神経の反応が柔軟になってくるので、実際に乗り物に乗っていただいても、「以前よりは大丈夫になりました」とおっしゃる方が多くいらっしゃいます。ただ、標治で不安症状が収まるとご自身でも気付いていなかった、隠れていた身体症状やこころの状態が訴えとして現れることがあります。このような場合は、証に応じた本治的な治療が必要となります。

入江 では、症例をとおして解説をお願いします。

症例1 67歳 男性(図4)

塚原 主訴は血圧上昇、発汗、動悸で不安もある高齢の男性です。現病歴および所見から荊芥連翹湯と眠前の黄連解毒湯を処方したところ、2週間後の再診時には動悸と手掌発汗は改善し、ご本人は「何となく落ち着いてきた」と言われました。

入江 2週間とは早いですね。清熱薬の二剤が熱証に対し

て定石通りにはまったという感じがします。

塚原 さらに4週間後には症状がかなり改善したという自覚がありました。診療当初はグループホームへの入居がストレスであることを触れていなかったのですが、後になって「あれがだいぶストレスだった」とおっしゃられました。ストレスが多かったことを自覚できたことが行動変容に結び付いたことも意味があると思います。本症例のように、後になって「ストレスの原因に気がついた」とおっしゃる方が、漢方治療の有効例に多い印象があります。



抑うつに対する 漢方医学的アプローチ

柴胡剤をベースに考える

入江 次に、抑うつに対する漢方医学的なアプローチについてお教えてください。

塚原 気滞の改善を目的に、柴胡剤をベースに用います。標治的に用いる処方は、四逆散と柴朴湯です。四逆散は主に男性、柴朴湯は主に女性に用いる印象がありますが、女性で瘀血がベースにある場合は後で変方することもあります。高齢者や軽度の抑うつには香蘇散を使う場合もあります。他に症状があり、さらに気持ちも沈むというような場合には香蘇散を頓用として、あるいは最初から処方します。熱証で不安を伴う場合は、荊芥連翹湯もよいと思います(図5)。

入江 抑肝散と抑肝散加陳皮半夏はどのように使い分けをされていますか。

塚原 抑肝散はイライラが表に現れるタイプで、表現が激しく身体の緊張が強い方に、抑肝散加陳皮半夏はストレスを言語化するよりも身体症状として表すタイプの方に用

いています。抑肝散は「肝」の症状までが守備範囲ですが、抑肝散加陳皮半夏は陳皮・半夏が加味されることで、抑圧が強すぎて脾胃も損なわれている方によいですし、ストレスを身体化する小児にも用います。加味帰脾湯は、抗うつ薬がある程度効いた後などで、うつ症状は改善しているが身体が思うように動かないという場合に奏効することを多く経験しています。

また、抑圧が強い方に柴胡剤を用いると気が急に動き出し、かえって不安・不穏になることがあります。そのような場合は大柴胡湯や柴胡加竜骨牡蛎湯のような大黄配合処方を用いると、“出口ができる”ので気が動き出したときに苦しくなりません。「もしお腹が痛くなったら加減してください」と説明して、お腹のお掃除のようなイメージで処方する場合があります。特に男性で、怒りを我慢してためているようなタイプには大黄配合処方を用います。

入江 抑うつに対する精神療法については、その他にどのようにされていますか。

塚原 抑うつの方は、少し楽になると以前のように周囲に奉仕を始め、“体力の貯金”を使ってしまう傾向がありますので、「ご自身の回復のために体力をとっておいてください」、「良くなってきたらもっと休みましょう」とお伝えしています。

入江 気は巡らせると減少してしまうので、巡らせるときには補気も必要ということですね。

塚原 ただし、気を巡らせる前に補気をしてしまうと気がつまってしまい、苦しくなってしまうこともあります。

入江 どちらか一方でもだめですし、順番を間違えてもだめ、ということですね。では、症例をととして引き続き解説をお願いします。

症例2 39歳 男性(図6)

塚原 主訴が抑うつ、仕事で疲れる、の中間管理職の男性です。現病歴と所見からこの症例には荊芥連翹湯を処方しました。その後、補中益気湯へ変更して、現在は補中益気湯の頓用のみで経過観察中です。

入江 不安の基本処方としてご紹介いただいた荊芥連翹湯を選択されていますが、使い方が違いますね。

塚原 舌の色などから奥の方に熱があると思いましたが、柴胡剤として荊芥連翹湯を選択しました。

精神科への紹介の目安

入江 冒頭にもご紹介いただいたように、精神科専門医でないと治療が困難な場合があります。精神科へ紹介する目

図5 抑うつへの処方

柴胡剤がベース:気滞の改善

【基本処方(標治的)】鬱々として気分がふさぐ

四逆散:胃食道逆流症状/胸やけ 男性向き

柴朴湯:咽喉頭部の気滞 女性向き

- 軽度、高齢者なら香蘇散
- 熱証で不安を伴う場合は荊芥連翹湯もよい
- 女性の抑うつと混乱→加味逍遙散
- うつ回復期
(気分的には改善してきたが、元気が出ない)→加味帰脾湯
- 緊張が強く引きつった人のイライラ(子ども、高齢者)→抑肝散
- 心理的に抑圧して身体化する人(女性向き)→抑肝散加陳皮半夏
- 我慢/不満が蓄積している人、便秘の強い場合→大柴胡湯
- 同じことを考えてしまい眠れない→柴胡加竜骨牡蛎湯
- 気虚が強い→補中益気湯

塚原 美穂子 先生 提供

安を教えてください。

塚原 抑うつでは、以前は働くことができたのに今は働くことができない、というように生活史上の著しい生活・社会機能低下がある場合や、強い不眠・希死念慮がある場合は、抗うつ薬による治療が必要になります。

不安では、救急車を呼んでしまうなど生活の支障が著しい場合、抗不安薬やSSRIなどの西洋薬が必要になることも多いので、精神科にご紹介いただきたいと思います。



IV 臓の心理的表現

入江 精神神経の働きは「臓」にあてはめられると思います。

塚原 気分の問題は、「肝」の問題と捉えられがちですが、もっと広く五臓・五志で考える必要があります。肝(怒)は、行動や感情が流れるかどうかでエネルギーの発露の部分を主っています。心(喜)は罪悪感、自己意識で、「こうあるべきなのにそれができない」という表現があると心の問題を考えます。脾(思)は外界から食物を取り入れ分解して自分の組織にする、いわば“情報処理”と考えられます。肺(悲)は、自分の考えを言って人の考えを聞くというように吸う・吐く(呼吸)と同じで“コミュニケーション”に関わります。円滑なコミュニケーションが難しい場合は肺に問題があります。腎(恐)は、元々の体力に関わるものが活気・元気として表現されます。

入江 神経・精神・心理的症状は肝の異常という固定概念で考えがちですが、もう少しきちんと患者さんを診ることで、このようなパターンが見えてきますね。

塚原 肝の後ろには脾や心の問題があります。つまり、気

分の問題は前面に現れますが、後ろに自己意識や情報処理の問題があると思っています。私の経験からですが、漢方がヒットすると無意識に隠れていた感情や思考が意識に現れて気付きになります。つまり、“臓が話したず”、今はどの臓が働きかけを求めているかが見えてきます。

入江 それを引き出すのが漢方の一つの役割になりますね。

塚原 漢方は“無意識に語りかけるツール”と言えるかもしれません。向精神薬などは大半が脳に作用して身体感覚を鈍麻させますから、臓は話しません。しかし漢方は、患者さんご自身が自然に気付き、ご自身にとっての養生を把握してくださいます。そして、その時々気分や気付き、変化を聞き取ることが再発予防にもつながります。このように、漢方だからこそできるアプローチもあると思います。



V 過敏性としての脾虚

補脾の重要性

入江 脾虚について詳しく伺います。精神的ストレスが上手く消化されない場合に何らかの問題が現れてくるということでした(図2)。

塚原 特に不安という形で現れる方が多いのですが、もともと体質的に弱い若年者に脾虚が本体という方がいらっっしゃいます。子どもの頃から学校に行くと不安になる、朝礼で倒れるといった生活歴がある、また、混雑した電車や人混みが苦手なそれらを回避してきたような方です。食べ物の好き嫌いや、身体に合う・合わないがはっきりしているという傾向があったりもします。このような方には補脾を中心に治療すると、かなり落ち着いてきます。また、発達障害や知的障害の方は精神機能で自分を守ることができないため、環境の影響をダイレクトに身体で受けてしまいますが、補脾によって落ち着いてきます。

入江 われわれは先入観でどうしても肝を中心に治療を考えますが、長期的には補脾が大事だということですね。では、症例をとおして解説をお願いします。

症例3 17歳 女性(図7：次頁参照)

塚原 起床後の吐き気と腹痛を主訴に、心療内科の紹介で当院を受診した若年女性です。小建中湯を処方したところ、3週間後に痛みの程度、頻度ともに軽減しました。その後の問診から、中学1年から運動部の部活動でほとんど休みがなく、体力以上に頑張りすぎたように思われます。

図6 症例2 39歳 男性

【主 訴】

抑うつ、仕事で疲れる

【現病歴】

以前、混雑したバスに乗ると動悸・不安。今はおさまっているが、半年前より仕事で人間関係がうまくいかず憂うつ、疲労感続く。
睡眠：5時間でやや浅い、食欲：普通、便通：普通

【既往歴】

中肉中背
脈：沈 弦 細
舌：暗紅 白苔 やや燥

【所 見】

荊芥連翹湯(分2)

【経 過】

1ヵ月後、疲労軽減。仕事は回るようになった。
中間管理職でいろいろと引き受けがちなため、なるべく部下に引き継ぐことを提案。補中益気湯(分2)へ変更。
以後あまり悩まなくなり、2ヵ月後には頓用となった。

塚原 美穂子 先生 ご提供

入江 気を消耗してしまったということでしょうか。

塚原 学校が好きだと思っていたのですが、それは「行かなければいけない」という本人も気付いていない気持ちだったようで、転校後はだいぶ落ち着きました。その後、症状の変化に伴い処方も変更しましたが、現在は小建中湯と甘麦大棗湯で経過観察中です。

入江 “臓が話した”のですね。

症例4 25歳 女性(図8)

塚原 次は、対人恐怖、対環境過敏のある若い女性です。脾虚があると考え小建中湯と甘麦大棗湯を処方したところ、10日後の再診時には改善傾向がみられています。経過観察中、その時々思い浮かんだことをお話しいただくと、家族への葛藤や学校での緊張などのお話をされました。現在は外出できるようになり、以前に比べると自覚的な恐怖感は薄らいでいます。

入江 苓桂朮甘湯は不安のベース薬の一つにご紹介いただきましたが、この症例で選択されたのはなぜですか。

塚原 活動が増えることで、「人が怖い」という漠然とした訴えから、「外に出ると不安を感じる」という訴えに変化してきたので、苓桂朮甘湯で反応を和らげました。

入江 小建中湯と甘麦大棗湯の使用のポイントを教えてください。

図7 症例3 17歳 女性

【主 訴】

朝の腹痛

【現病歴】

7ヵ月前(高2)より、毎朝起床後に急激な吐き気と腹痛。臍の上部、2〜3時間持続。立てないこともある。食事は関係なし。昼や夕方に痛くなることもあり。検査異常なし。心療内科でロフラゼブ酸エチル錠、スルピリドを処方されるも不変。学校は好き。

【既往歴】

卵・牛乳アレルギー(アナフィラキシー)

【所 見】

- 冷えやすい。手足が冷える。低体温。便通普通。
 - 疲れやすい。外出してもすぐ疲れたという。
- 163cm、48kg
脈：沈 細 数、無力
舌：紅、薄い白苔
腹力：中等度、他所見(一)

【処 方】

小建中湯(分3)

【経 過】

- 3週間後、痛みの程度は和らいで頻度も減った。
- 「通信制に転校した。それで安心したのもあるのかも」(母)。部活、中学1年から運動部、ほとんど休みなし。土日も練習。
→ 体力以上に頑張りが過ぎた？
- その後、腹痛の再発や関節痛、皮疹などが発現したが、甘麦大棗湯+小建中湯にて改善。

塚原 美穂子 先生 提供

塚原 小建中湯は、若い頃から環境のストレスによって消化器症状をきたす場合に処方します。甘麦大棗湯も同様ですが、小建中湯と併用することでさらに変化に対する過敏性が和らぐという印象があります。

この症例のような方は精神科を受診したら向精神薬が処方されることが多いですが、それでは本治に至りません。補脾することで、ご自身の食物への過敏性や環境への過敏性が体質的なものからきているということをご本人が自覚できます。今後、社会で自分が望む活動をしていくために、単に脳にアプローチするだけではなく、身体の機能もともに立て直すことが助けになると思います。

VI まとめ

塚原 精神症状は、漢方薬を処方しておけば自然に治る、ということは多くはありません。漢方薬を服用することで“動いてきたもの”をどのように扱うか、という視点が必要になります。ただ、それが抗精神病薬などの西洋薬による治療では経験できない、漢方治療の醍醐味ともいえます。漢方治療によって患者さんがご自身に合った養生を考えてくれるような印象がありますし、そこに漢方医学的に精神症状を診ることの面白さがあると思います。

入江 大変興味深いお話をいただきました。私だけでなく、精神科領域を専門とされない読者の諸先生にも非常に参考になるお話だったと思います。本日はありがとうございました。

図8 症例4 25歳 女性

【主 訴】

人が怖い

【現病歴】

- 15歳頃から学校で緊張する。声の大きい先生が怖い。高校卒業後も人が怖く圧迫感を感じ、引きこもりがち。
- 食事をすると不安が落ち着く。サプリメントに凝っている。

【既往歴】

中背細身。
脈：細 滑
舌：淡紅・薄白苔
腹力：弱、心下痞硬、腹直筋緊張

【処 方】

小建中湯+甘麦大棗湯(分2)処方

【経 過】

- 約10日後、緊張が和らぎ、恐怖感が薄らいだ。甘麦大棗湯は落ち着く感じがある。
- 家族への葛藤や学校での緊張などを話しつつ、現在2年経過。
- 以前ほどの恐怖感はなくなってきている。小建中湯+苓桂朮甘湯に変更し経過観察中。

塚原 美穂子 先生 提供

自然発症高血圧モデル

Kasaharaら¹⁾、横瀬ら²⁾は、自然発症高血圧モデルラット (SHR) を用いて桂枝茯苓丸の作用を検討した。Kasaharaらは、SHRに生薬から調製した桂枝茯苓丸熱水抽出エキス (ヒト常用量の約11倍量) を自由飲水により14週間投与した。その後、採血し、胸部大動脈を摘出して血管リングを作成し、マグヌス装置により張力を測定した。非投与群と比較して、体重に差は認められなかったが、血圧と血漿粘度、血漿中過酸化脂質濃度は、桂枝茯苓丸投与群において有意に低下していた。アセチルコリンによる内皮依存性血管弛緩作用は、桂枝茯苓丸投与群において有意に増加したが、ニトロプルシドNaによる内皮依存性血管弛緩作用に差は認められなかった。プロスタグランジン (PG) F₂処理後、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フリーラジカルにより誘発される内皮依存性血管収縮作用は、桂枝茯苓丸投与群で有意に減少していたが、内皮を剥離した血管標本ではその作用は認められなかった。

一方、横瀬らはSHRに医療用桂枝茯苓丸エキス (以下KBGと略す) 原末を飼料に混合して (ヒト常用量の約5および10倍量) 自由摂取で6週間投与した。血圧は4、6週後で桂枝茯苓丸両用量群ともに有意な低下が認められ、心拍数は4週後で両用量群とも、6週後で高用量群のみ有意な低下が認められた。6週後の血漿中アドレナリン、ノルアドレナリン濃度、血中好中球数、CD4⁺T細胞/CD8⁺T細胞比は高用量群で有意に低下し、血中リンパ球数、CD4⁺T細胞数、CD8⁺T細胞数は有意に増加していた。血漿中副腎皮質ホルモン (ACTH)、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン硫酸 (DHEA-S) 濃度には差は認められなかった。

以上により、桂枝茯苓丸は降圧作用と免疫系調節作用と、高血圧による血管内皮機能の低下を保護する作用を有することが明らかとなり、作用機序の一部に交感神経系の抑制が関与している可能性が示唆された。

脳虚血再灌流障害モデル

Liら³⁾は、ラットに脳虚血再灌流を施したモデルで桂枝茯苓丸の作用を検討している。ラットに麻酔下で頸動脈からナイロンフィラメントを挿入して脳局所における虚血処理を2時間行い、その後再灌流して脳虚血再灌流障害モデルを作成した。桂枝茯苓丸 (中国薬典準拠、生薬末の混合物) (日本でのヒト常用量の約9、26倍量) を処理後30分および9.5時間後に経口投与した。再灌流して24時間後に屠殺し、血液と脳組織を摘出した。虚血再灌流処理による脳梗塞部の体積と脳の水分含量の増加は、桂枝茯苓丸投与群では用量依存的に有意に減少していた。血清中および脳組織中のIL-10、IL-1 β 、TNF- α の濃度は虚血再灌流処理により有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群では用量依存的に、IL-10濃度はさらに増加、IL-1 β とTNF- α では減少していた。脳組織中のIL-10およびIL-10受容体mRNA発現量は、虚血再灌流処理により有意に増加し、桂枝茯苓丸投与群ではさらに用量依存的に増加していた。また、脳組織中のIL-1 β およびTNF- α の

mRNA発現量は、虚血再灌流処理により有意に増加し、桂枝茯苓丸投与群では用量依存的に抑制されていた。以上のことから、桂枝茯苓丸は抗炎症作用によって、脳虚血再灌流障害に対する有用性を示すと推測された。

血流低下モデル

Iwaokaら⁴⁾は、卵白リゾチーム (HEL) によって発症させた血流低下に対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。マウスにHELを完全フロイントアジュバントと共に皮内投与した後、尾の血流をレーザードップラー血流計で毎日測定した。生薬を煎じて調製した桂枝茯苓丸熱水抽出エキス (ヒト常用量の約6倍量) を、HEL皮内投与当日、3、6、9日目に経口投与した。薬物非投与群では、HEL投与後5日目から血流低下が認められたが、桂枝茯苓丸投与群では6~9日目においてマウスの血流低下が有意に回復していた。同様に、構成生薬それぞれのエキス (ヒト常用量の約10~18倍量) を投与したところ、芍薬、牡丹皮、桃仁の各エキスを投与したマウスで有意な血流低下の改善が認められた。

沼口ら⁵⁾は、拘束ストレスを負荷したラットにおける桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットにKBG原末を0.3%含む飼料 (ヒト常用量の約8倍量) を自由摂取させながら7日間飼育した。その後、4時間の拘束ストレスを負荷し、終了後5分以内に血液をヘパリン存在下で採取した。拘束ストレス負荷により毛細管の血液透過時間が有意に増加し、それは桂枝茯苓丸投与群において有意に回復していた。以上のことから、桂枝茯苓丸には血流改善作用があることが示唆された。

卵巣摘出による更年期障害モデル

左雨ら⁶⁾は、卵巣摘出ラットにおける桂枝茯苓丸加薏苡仁の作用を検討した。ラットに医療用桂枝茯苓丸加薏苡仁エキス原末 (ヒト常用量の約10倍量) を1日1回強制経口投与しながら陰開口するまで飼育した。その結果、体重、子宮、副腎、脾臓の各重量と、陰開口日には桂枝茯苓丸加薏苡仁投与による影響は無かったが、肝臓の重量が有意に低下していた。次に、ラットの卵巣を摘出し、その8週間後に医療用桂枝茯苓丸加薏苡仁エキス原末 (ヒト常用量の約10倍量) を1日1回強制経口投与しながら8週間飼育したところ、桂枝茯苓丸加薏苡仁投与群において血清DHEA-S濃度と副腎重量が有意に増加していた。体重、脾臓重量、血清中の黄体形成ホルモン (LH)、卵巣刺激ホルモン (FSH)、プロゲステロン、エストロン、エストラジオール、カルシウム濃度には影響は無かった。このことから、桂枝茯苓丸加薏苡仁は副腎および視床下部一下垂体系への作用は弱いことが推測された。

武田ら⁷⁾は、卵巣摘出ラットにおける冷えに対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットの卵巣を摘出し、その3週間後にラットの尾の体表温をサーモグラフィーで測定した。偽手術群と比較して平均尾部温度が低下していた卵巣摘出ラットに対して、KBG原末 (ヒト常用量の約15倍量) を強制経口投与したところ、投与30分後の尾部体表温は、投与前と比較して有意に増加していた。

このことから、桂枝茯苓丸には更年期障害に伴う体表部の冷えに対して有用であることが示唆された。

Noguchiら⁸⁾は卵巣摘出ラットにおける更年期障害様症状に対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットを麻酔下で卵巣を摘出し、その2週間後からKBG(原末かエキス製剤か不明、原末ならヒト常用量の約29倍量、エキス製剤なら約7倍量)を飲水に懸濁させて、1日1回7日間経口投与した。その後、ウレタン麻酔下でカルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)を静脈内投与したときの体温上昇を測定したところ、偽手術群に比べて卵巣摘出群では有意に体温が上昇したが、桂枝茯苓丸投与群では用量依存的に有意にその体温上昇が抑制されていた。摘出した腸間膜血管床をマグナス装置に設置し、PGF2 α によって収縮させた血管にCGRPを作用させてみられる血管弛緩作用は、卵巣摘出ラットからの血管で有意に亢進していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意に回復していた。腸間膜血管から調製した細胞膜画分にCGRPを作用させたときの受容体結合活性は、卵巣摘出ラットからの血管で有意に亢進していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意に回復していた。血漿中のCGRP濃度は、卵巣摘出により有意に減少していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意に回復していた。

森元ら⁹⁾は、卵巣摘出ラットにヨヒンビンを投与したときのホットフラッシュに対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットの両側卵巣を摘出し、その翌日からKBG原末(ヒト常用量の約22倍量)を1日1回7日間経口投与した。その後、無麻酔下で尾部皮膚温と直腸温をプローブによりモニターした。偽手術群と比較して卵巣摘出群では、ヨヒンビンの皮内投与による尾部皮膚温の上昇と直腸温の低下の有意な亢進が観察されたが、桂枝茯苓丸投与群では尾部皮膚温の上昇において有意な回復が認められ、直腸温の低下では回復傾向がみられた。卵巣摘出により体重が増加し、子宮重量は減少したが、桂枝茯苓丸はそれぞれに影響を与えなかった。

以上のことから、桂枝茯苓丸は更年期障害にみられるホットフラッシュをCGRPを介して改善させる作用をもつことが推測された。

性腺刺激ホルモン放出ホルモンによる 更年期障害モデル

譲原ら¹⁰⁾、Noguchiら¹¹⁾は、正常ラットに性腺刺激ホルモン放出ホルモン(GnRH)誘導体であるリュープロレリン酢酸塩を皮下投与したときに生じる更年期障害様症状に対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。正常ラットにGnRH誘導体を皮下投与し、翌日からKBG原末(ヒト常用量の約29倍量)を1日1回12日間投与した。その後ウレタンで麻酔して伏臥位で尾静脈からCGRPを投与し、測定部の皮膚温を測定した。その結果、CGRPによる皮膚温上昇は、GnRH誘導体投与群では正常コントロール群と比較して有意に亢進したが、桂枝茯苓丸投与群では有意な回復が認められた。その後採取した精囊、前立腺の重量と血清中テストステロン濃度は、GnRH誘導体投与群では有意に減少していたが、桂枝茯苓丸投与群では回復は認められなかった。また、正常ラットにGnRH誘導体を皮下投与し、生薬から調製した桂枝茯苓丸熱水抽出エキス(ヒト常用量の約29倍量)を1日1回経口投与しながら14日間飼育した。最終投与の翌日に皮膚温の変化を測定したところ、CGRPによる皮膚温上昇は正常コントロール群と比較してGnRH誘導体投与群では有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意に回復していた。血漿中のCGRPの濃度は、正常コントロール群と比較してGnRH投与群では有意に低下していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意に回復していた。摘出した下垂体中のFSHとLH濃度、卵巣と子宮の重量、血漿中の17 β エストラジオール濃度は、正常コントロール群と比較してGnRH投与群で有意に減少していたが、桂枝茯苓丸の投与による影響は認められなかった。

以上のことから、桂枝茯苓丸にはエストロゲン活性を示さずに、更年期障害様症状、ホットフラッシュに対する有用性が期待できることが推測された。

色素沈着モデル

Norimotoら¹²⁾は、紫外線照射時のメラニン形成に対する桂枝茯苓丸加意苡仁の作用を検討した。マウスに桂枝茯苓丸加意苡仁エキス原末(ヒト常用量の約5倍量)を1日1回経口投与しながら14日間飼育し、その間に1日1回計10回のUV-B照射または1日1回計14回のプロゲステロンの腹腔内投与を行った。正常コントロール群に対して、UV-Bまたはプロゲステロン処理したマウスでは、耳組織中の表皮色素細胞がそれぞれ増加したが、桂枝茯苓丸加意苡仁投与群では、プロゲステロン投与による増加は有意に抑制されたが、UV-B照射による増加に対して差は認められなかった。プロゲステロン投与により血清中のLH、FSH、黄体ホルモン放出ホルモン(LH-RH)の濃度には各群とも差は認められなかった。以上のことから、桂枝茯苓丸加意苡仁は、ただの組織障害による色素沈着ではなく、黄体ホルモンによる色素沈着を抑制する可能性があることが推測された。

アジュバント関節炎モデル

金井ら¹³⁾は、アジュバント関節炎モデルラットにおける桂枝茯苓丸の作用を検討した。乾燥結核死菌体 *Mycobacterium butyricum* を流動パラフィンに混濁してラットの右後肢に皮内投与し、アジュバント関節炎を惹起させた。その6ヵ月後、尾部体表温をサーモグラフィーで測定したところ、アジュバント関節炎モデルラットでは正常ラットと比較して尾部体表温が有意に低下していた。そのラットに対してKBG原末(ヒト常用量の約20倍量)を強制経口投与したところ、30分後の尾部体表温の有意な上昇が認められたが、水道水を投与したラットでは変化は認められなかった。以上のことから、桂枝茯苓丸は炎症に伴う体表の冷えに対して有用であることが示唆された。

Nozakiら¹⁴⁾は、アジュバント関節炎モデルラットにおける関節炎症状に対する桂枝茯苓丸の作用を検討した。ラットに桂枝茯苓丸の生薬末を3%含む飼料(ヒト常用量の約10倍量)を自由摂取により1週間投与しながら飼育し、熱処理 *M. butyricum* を含む完全フロイントアジュバントを皮内投与することにより関節炎(AIA)を誘発した。24日後の体重はAIAコントロール群で有意に減少していたが、桂枝茯苓丸投与群では有意に回復していた。関節炎スコアには、桂枝茯苓丸投与による影響は認められなかった。摘出した胸部大動脈切片では、AIAコントロール群でアセチルコリンによる内皮依存性の弛緩が抑制され、キサンチン-キサンチンオキシダーゼによる血管収縮は有意に増加していたが、桂枝茯苓丸投与群ではそれぞれ有意に回復していた。血漿中過酸化脂質濃度は、AIA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に回復していた。胸部大動脈組織における内皮型NO合成酵素(eNOS)、誘導型NO合成酵素(iNOS)、血管性細胞接着分子(VCAM)-1の発現量は、AIA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に回復していた。このことから、桂枝茯苓丸の抗炎症作用は弱いが、炎症に伴う血管内皮障害を保護する作用があることが示唆された。

担がん動物

王ら¹⁵⁾は、担がん動物における桂枝茯苓丸の作用を検討した。結腸腺がん細胞株CT26をマウスの脾臓内に注入し、その3日後から生薬から調製した桂枝茯苓丸熱水抽出エキス(桂枝を使用)

(日本での常用量の約3倍量)を経口投与しながら15日間飼育した。その後屠殺し、肝臓の病理組織学的切片を評価した。肝組織中のテロメラゼ、p53、上皮成長因子受容体、Bcl-2の各タンパク発現量は、桂枝茯苓丸投与群で有意に抑制されていた。このことから、桂枝茯苓丸にはがん細胞の転移抑制作用があることが示唆された。

左雨ら¹⁶⁾は、子宮腺筋がんと乳がんを自然発症するマウス(SHN系マウス)を用いて、桂枝茯苓丸の作用を検討した。SHN系マウスにKBG製剤を1%含む飼料(ヒト常用量の約6倍量)を60日間自由摂取させたのち屠殺した。下垂体、副腎、卵巣の各重量、血中LH、FSH、プロラクチン濃度、子宮チミジンキナーゼ活性には差は認められなかったが、子宮腺筋症の発症率、子宮チミジル酸合成酵素活性では桂枝茯苓丸投与群で有意に低下していた。

以上のことから、桂枝茯苓丸は子宮内膜組織の増殖をピリミジン代謝のデノボ経路を介して抑制する可能性が推測された。

薬物相互作用

間瀬ら¹⁷⁾は、桂枝茯苓丸のワルファリンとの薬物相互作用について検討した。ラットにワルファリンを11日間投与し、その後KBG原末(ヒト常用量の約57倍量)を経口投与した。その24時間後に血漿を採取し血液凝固能を測定したところ、ワルファリンによる抗凝固作用はコントロール群、桂枝茯苓丸投与群ともに差は認められなかった。このことから、桂枝茯苓丸は過剰量投与時でもワルファリンとは薬物相互作用を示さないことが推測された。

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)
自然発症 高血圧モデル	Kasaharaら ¹⁾	SHR(♂) (12週齢, n = 8)	エキス0.4g/kg/日飲水投与 (14週間)	血圧、血漿粘度、過酸化脂質(↓)、Ach内皮依存性血管弛緩作用(↑)、XOD内皮依存性血管収縮作用(↓)
	横瀬ら ²⁾	SHR(♂) (12週齢, n = 6)	KBG原末0.25、0.5%含有餌投与 (6週間)	心拍数、アドレナリン、ノルアドレナリン、好中球、CD4 ⁺ T細胞/CD8 ⁺ T細胞比(↓)、リンパ球、CD4 ⁺ T細胞、CD8 ⁺ T細胞(↑)
脳虚血再灌流 障害モデル	Liら ³⁾	SDラット(♂) (230~250g, n = 3~6)	生葉末0.3、0.9g/kg単回経口投与	脳梗塞部の体積と脳の水分含量(↓)、脳組織中IL-10とIL-10受容体mRNA発現量(↑)、脳組織中IL-1β、TNF-αと各mRNA発現量(↓)
血流低下 モデル	Iwaokaら ⁴⁾	ddyマウス(♂) (5週齢, n = 5)	エキス0.2g/kg/日経口 投与(0、3、6、9日目)	血流(↑)、生葉別では芍薬、牡丹皮、桃仁で血流(↑)、
	沼口ら ⁵⁾	Wistarラット(♂) (8週齢, n = 10)	KBG原末0.3%含有餌投与(7日間)	血液透過時間(↓)
更年期障害 モデル	左雨 ⁶⁾	SDラット(♀) (9週齢, n = 6)	桂枝茯苓丸加減苡仁エキス末 0.75g/kg/日経口投与(8週間)	血清DHEA-Sと副腎重量(↑)、LH、FSH、プロゲステロン、エストロン、 エストラジオール、カルシウムに影響なし
	武田ら ⁷⁾	Wistarラット(♀) (8週齢, n = 6~7)	KBG原末0.5g/kg単回経口投与	尾部体表温(↑)
	Noguchiら ⁸⁾	SDラット(♀) (10週齢, n = 8~13)	KBG原末or製剤1.0g/kg/日飲水 投与(7日間)	CGRP投与時: 体温、膵臓血管弛緩作用、CGRP受容体結合活性(↓)、 血漿中CGRP(↑)
	森元ら ⁹⁾	SDラット(♀) (8週齢, n = 7)	KBG原末1.0g/kg/日経口投与 (7日間)	ヨヒンビン投与時: 尾部皮膚温(↓)、直腸温(↑傾向)
	譲原ら ¹⁰⁾	SDラット(♂) (9週齢, n = 10)	KBG原末1.0g/kg/日経口投与 (12日間)	CGRP投与時: 皮膚温(↓)、精囊と前立腺重量、血清中テストステロン 影響なし
	Noguchiら ¹¹⁾	SDラット(♀) (9週齢, n = 5~6)	エキス1.0g/kg/日経口投与 (14日間)	CGRP投与時: 皮膚温(↓)、血漿中CGRP(↑)、FSH、LH、卵巣と子宮重量、 17βエストラジオール影響なし
色素沈着 モデル	Norimotoら ¹²⁾	DBA/2マウス(♀) (5週齢, n = 6)	桂枝茯苓丸加減苡仁エキス末 0.18g/kg/日経口投与(14日間)	耳組織中の表皮色素細胞: プロゲステロン投与時(↓)、UV-B照射時影響 なし
アジュバント 関節炎モデル	金井ら ¹³⁾	SDラット(♀) (6週齢, n = 6)	KBG原末0.5g/kg単回経口投与	尾部体表温(↑)
	Nozakiら ¹⁴⁾	Lewisラット(♂) (10週齢, n = 8)	生葉末3%含有餌投与(1週間)	体重、Ach内皮依存性弛緩(↑)、XOD血管収縮、血漿中過酸化脂質、 eNOS、iNOS、VCAM-1発現量(↓)
担がん動物	王ら ¹⁵⁾	BALB/Cマウス(♂♀) (17~20g, n = 10)	エキス(生葉として0.9g/kg) 経口投与(15日間)	テロメラゼ、p53、上皮成長因子受容体、Bcl-2の各タンパク発現量(↓)
	左雨ら ¹⁶⁾	SHNマウス(♀未経産) (90日齢, n = 10)	KBG製剤1%含有餌投与(60日間)	子宮腺筋症発症率、子宮チミジル酸合成酵素活性(↓)
薬物相互作用	間瀬ら ¹⁷⁾	SDラット(♂) (6週齢, n = 6~8)	KBG原末2.0g/kg単回経口投与	ワルファリンの抗凝固作用に影響なし

Ach: アセチルコリン, XOD: キサンチンオキシダーゼ

【参考文献】

- 1) Kasahara Y, et al.: Effects of Keishi-bukuryo-gan (Gui-Zhi-Fu-Ling-Wan) on endothelial function in spontaneously hypertensive rats. J Trad Med 18: 113-118, 2001
- 2) 横瀬友好 ほか: 桂枝茯苓丸の高血圧自然発症ラットにおける血圧、交感神経系、内分泌系及び免疫系に及ぼす影響. 日大医誌 61: 435-441, 2002
- 3) Li T-J, et al.: Protective Effects of Guizhi-Fuling-Capsules on rat brain ischemia/reperfusion injury. J Pharmacol Sci 105: 34-40, 2007
- 4) Iwaoka E, et al.: Development of an in vivo assay method for evaluation of "oketsu" using hen-egg white lysozyme (HEL)-induced blood flow decrease. J Trad Med 26: 97-103, 2009
- 5) 沼口佳世 ほか: 拘束ストレス誘発性脳血モデルに対する桂枝茯苓丸の影響. 薬理と治療 40: 473-479, 2012
- 6) 左雨秀治: 幼若正常ならびに成熟オス雄ラットに対する生葉末加減苡仁を含む漢方薬の基礎的研究. 和漢医薬学雑誌 14: 59-65, 1997
- 7) 武田大輔 ほか: 実験的冷血症モデルラットに対する漢方薬の検討. 漢方と最新治療 9: 259-262, 2000
- 8) Noguchi M, et al.: Effects of the Japanese herbal medicine Keishi-bukuryo-gan and 17β-estradiol on calcitonin gene-related peptide-induced elevation of skin temperature in ovariectomized rats. J Endocrinol 176: 359-366, 2003
- 9) 森元康夫 ほか: ヨヒンビン投与卵巣摘出ラットにおけるホットフラッシュ様症状に対するエストロゲン及び桂枝茯苓丸の作用. Yakugaku Zasshi 131: 1241-1250, 2011
- 10) 譲原光利 ほか: GnRHアナログを処置した雄性ラットのCGRP誘発皮膚温上昇に対する桂枝茯苓丸の抑制作用. 日東医誌 54: 791-795, 2003
- 11) Noguchi M, et al.: Skin temperature rise induced by calcitonin gene-related peptide in gonadotropin-releasing hormone analogue-treated female rats and alleviation by Keishi-bukuryogan, a Japanese herbal medicine. Life Sciences 76: 2079-2090, 2005
- 12) Norimoto H, et al.: Effects of keishibukuryoganryokayokuinin (gui-zhi-fu-ling-wan-liao-jia-yiyin) on the epidermal pigment cells from DBA/2 mice exposed to ultraviolet B (UVB) and/or progesterone. Yakugaku Zasshi 131: 1613-1619, 2011
- 13) 金井成好 ほか: 実験的冷血症モデルラットに対する漢方薬の検討(第2報). 関西鍼灸短期大学年報 15: 45-47, 2000
- 14) Nozaki K, et al.: Effects of keishibukuryogan on vascular function in adjuvant-induced arthritis rats. Biol Pharm Bull 30: 1042-1047, 2007
- 15) 王 程 ほか: 活血化癥經典方剤対小腸癌肝肝移植模型端粒酶及p53, c-erbB-2, Bcl-2基因表达的影响, 第一军医大学学报. 24: 758-760, 2004
- 16) 左雨秀治 ほか: マウス子宮腺筋症および乳癌に与える桂枝茯苓丸の影響. 産婦人科漢方研究のあゆみ 24: 114-117, 2007
- 17) 間瀬明人 ほか: 各種漢方薬がwarfarinの抗凝固作用に及ぼす影響. 医薬品相互作用研究 25: 3-8, 2001

甘草湯

傷寒論

プロフィール

出典は『傷寒論』少陰病篇で、そこには「少陽病、二三日。咽痛するものは甘草湯を与うべし。差えざる者は桔梗湯を与うべし」と記述されている。『傷寒論』の処方に使用する甘草は、ほぼ全て「炙」の指示があるが、甘草湯と桔梗湯のみが生甘草で使用するようになっている。おそらく、粘膜に直接作用させるためであろう。後に、日本の原南陽は、これを忘憂湯と名付け、「眼胞熱腫」「前陰腫痛あるいは痒をなすもの」「湯火傷」に対して甘草湯で洗うべし、と述べている。この場合も生甘草の使用を前提としていたと思われる。一方、吉益東洞は『藥徴』のなかで、「急迫を主治す」と述べているが、これは内服した場合の薬効を期待していると考えられる。この場合も生甘草を使用したはずである。日本では、内服の場合も、江戸時代からの伝統にのっとり、炙甘草ではなく、生甘草を用いることが多い。

なお、『金匱要略』の肺痿肺癰咳嗽上気病篇の附方に、千金甘草湯という処方がある。やはり甘草一味の処方である。これは、後の『千金要方』卷十七肺臓・肺痿篇に「肺痿にて涎唾多く、血を出し、心中温温液液なるものを治す。甘草湯」という記述につながっていく。甘草の主治の一つに咳嗽があるのはこのような記載に基づく。

方 解

甘草単味の処方で、日本では、上述のように、伝統的に内服の場合も外用する場合も生甘草を用いる。甘草は甘緩であり、咽痛の場合は清熱・解毒作用を期待する。鎮痙・鎮痛作用を要する症状に対しては、吉益東洞の「急迫を主治す」の語の意味が重要である。

四診上の特徴

小倉は「病が差し迫って、その上にのどが急に病む者を治します。(中略)痛むと言っても、これは水も飲み込めないと言うほどの強い痛みではありません。そこまで参りますと甘草と桔梗の二味からなる桔梗湯の方がむくむことが多くあります。甘草湯はほとんど熱を伴うことはありませんが、桔梗湯には発熱を伴うことが多くあります。(中略)甘草湯はそれ

組 成	甘草 2.0～8.0
主 治	咽痛, 急性疼痛, 咳嗽
効 能	清熱解毒, 解痙止痛, 潤肺止咳

ほど痛みません。」「病位は虚実、陰陽の中間状態で、むしろ少陽の準位です。脈候は強からず弱からず軟に傾いております。舌候は湿潤して特に異常はありません。腹候は常の状態に近く、ときに腹筋の異常緊張があります。応用の勘所として炎症症状の激しくない咽頭、喉頭痛、しわがれ声、身体諸部の発作性疼痛、胸中の狭窄感等です。」と述べている¹⁾。

更に「急性症状に効果的で、痛みでは激しいものには効くが軽い痛みには効かない」とも述べている²⁾。

副作用

甘草は、連用することで偽アルドステロン症の発症に注意を要する。頓服的な使用では問題ないが、連用することで低カリウム血症や浮腫を生じて血圧が上昇することがある。

臨床応用

保険適応病名は、激しい咳と咽喉痛であるが、先哲は急迫症状を目標として、内服、含嗽、湿布として用いてきた。症例報告はあるが、症例集積研究は少ない。

咽頭炎、上気道疾患

咽頭痛の際に用いる。単に内服するのではなく、エキスを溶かした液でうがいをして内服の方が効果的である。大塚は「一口ずつ咽に含んで徐々に飲み込むようにすると良い」と述べている³⁾。

吉益東洞は、類聚方の桔梗湯の解説で「甘草湯証にして腫膿あり、或いは粘痰を吐す者を治す」と述べ、甘草湯は軽症に用いると述べている⁴⁾。二宮は、39例の患者に於いて咽頭痛出現から甘草湯内服までの時間、内服から消失までの時間、痛みの部位、脈力、腹力を検討した。甘草湯は、エキスを少量口に含んで唾液で溶かし、痛む場所に押しつけるように内服するように指示した。その結果、咽頭痛出現から12時間までに甘草湯を服用すると、翌日には回復している症例が9割近くを占めるが、咽頭痛出現から24時間を過ぎると1～2日間の短期間での回復は難しかった。また、腹証、脈診で特徴的な所見はなく、鼻腔領域と気管に近い喉頭領域の症状には、発症直後からの内服でも効果が得られにくいとも述べている⁵⁾。

咳嗽に対する報告は、荒木の耳をいじったあとににわかに咳き込んだ症例に用いた報告がある⁶⁾。また、桂は甘草湯の

1回服用で治療した成績の報告で、喘息を含む咳の症例にも効果的であったと述べている⁷⁾。

小倉は、耳鼻科で原因がよく分からないと言われた声が出ていく(嘶嘎)37歳の女性に対し甘草湯を投与したところ、2剤で声が出やすくなると同時に便通が改善し、さらに5剤で声はほとんど正常に戻り便通が毎日あり、続く7剤で治療終了となったと報告している⁸⁾。

矢数は、「外感後、咳嗽頻発して止め度なく、夜間はことに激しいのに、同湯を小服させて奏効することがよくある。虚労の咳嗽にもこれを用いて一時の緩解を見ることがある」と述べている⁹⁾。

消化器疾患

半夏瀉心湯に甘草湯を混ぜて、甘草瀉心湯として用いることはしばしば経験する。甘草湯単独では、腹痛に用いた報告がみられる。

桂は腹痛を訴えた小児を中心とした88例に対し、甘草湯を投与した結果を報告している。それによると、甘草湯煎液を内服40例、もしくは口に含ませた48例に対し、症状消失までの治療時間を検討した。無効例は各1例、30秒で痛みが消失した人は内服で10例、含むで5例、2分以内に症状が消失したのは内服24例、含む23例であった。また、半数の人の痛みが消失するまでの時間は、内服が1分～1分30秒、含むが1分30秒～2分。80%の人の痛みが消失するまでの時間は、内服が4分、含むが3分30秒と、含むだけでも内服に劣らない効果をみたとして述べている¹⁰⁾。また、矢数は過食による腹痛で七転八倒している友人に、甘草末を湯に溶いて内服させたところ5分程度で症状が軽減したと報告している¹¹⁾。

痔核に対しての使用機会もある。大塚は乙字湯の内服と甘草湯の湿布を併用した経験を述べている¹²⁾。この場合、甘草湯は濃く煎じた方がよいようである。矢数は痔核の脱出に対し、自らの経験をふまえ、次のように述べている。「往年、私自身外痔核を病み、また脱肛して瘀衝疼痛、いろいろやったがうまくいかず、腫痛ますますはなはだしい時、甘草煎で温巻法すると疼痛にわか減じ、日ならずして起床、よくなったことがある。以来脱肛と腫痛のたえ難いというのに逢えば同湯で温めさせると、いずれも痛みは速かに治った。反覆して局所緩解するを待つて、温めたる蜜あるいは油を塗り、患者自ら緩急度を測って脱出部を挿入させるのであるが、数人に成功している」⁹⁾。

口内炎に対する報告もあるが、1例報告が中心である^{13, 14)}。使用方法は、含嗽させる方法が多い。橋本はペーチェット病の総説の中で、口内炎のみならず外陰部潰瘍に対する局所療法として甘草湯を用いると述べている¹⁵⁾。

その他

田中は末梢神経障害に対する報告をしている。最初に、更年期障害に伴う上肢の挙上困難に対し芍薬甘草湯を用いたところ症状が軽快し、甘草湯に変更したところ治癒したと述べている¹⁶⁾。この経験を基に、抗がん剤の副作用の末梢神経障

害に甘草湯を用いた報告をしている。それによると、パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤を用いた卵巣がんの治療で、末梢神経障害を生じた6例に対し、補腎剤と甘草湯、芍薬甘草湯を併用した。その結果、いずれもしびれの軽減を認めたが、改善効果は甘草湯と倍量の六味丸を用いた場合に一番効果的であるとしている¹⁷⁾。

矢数は、膀胱炎、尿道炎で排尿時に疼痛があり誰でもみえぐられるようだという婦人に対し、甘草煎で尿道口を温めると、痛みはたちまち癒えたと述べている⁹⁾。

阪本はシモヤケに対し甘草湯を温浴で用いた1例を¹⁸⁾、馬場は動悸発作に著効した大学生の症例を報告している¹⁹⁾。また山方は、ハチ刺症の症例にステロイドと同時に甘草湯と芍薬甘草湯を投与して急迫症状が改善したとしている²⁰⁾。

ここで、矢数の印象的な症例を紹介しておく。

アサリ中毒で胃痙攣を起こした患者である。「三十年もまえに私が甘草湯で胃痙攣のものすごいのを治したときの状態ですが、(中略)腹が板のように堅く突っぱったというものですが、浣腸しても便が出ないので、これは腸閉塞だろうというわけで、腹は大きく張って二日二晩泣き通したんですが、モヒ剤も何も効かないというので、そのとき、甘草を煎じて水呑みでのませたら一口のんで煩躁が止み、二口のんで呻吟が止み、三口のませたらねむってしまいました。そのときとたんに腹の突っぱっていたのがやわらかくなり、そのあと小建中湯で仕上げたのですが、甘草湯があんなによく効いたのは初めての経験でした」²¹⁾。

【参考文献】

- 1) 小倉重成: 類聚方広義研究会(53), 活 26: 4-6, 1984
- 2) 大塚賢治 ほか: 大塚敬節による『類聚方広義』解釈(34). 漢方の臨床 50: 813-823, 2003
- 3) 大塚敬節: 臨床応用傷寒論解説. 創元社: 429, 1992
- 4) 小倉重成: 類聚方広義解説(51). 漢方医学講座 12: 5-9, 1980
- 5) 二宮裕幸: 感冒初期の咽頭痛に甘草湯エキスを. WE 6: 7-8, 2004
- 6) 荒木性次: 新古方薬能. 方術信和会: 86-87, 1972
- 7) 桂 敏夫: 小児科外来における湯液4題. 漢方の臨床 39: 1567-1572, 1992
- 8) 小倉重成: 漢方研究室. 漢方の臨床 14: 696-697, 1967
- 9) 矢数道明: 臨床三十年 漢方百話. 医道の日本社: 80, 1960
- 10) 桂 敏夫: 腹痛に対する甘草湯、芍薬甘草湯の効き方. 日東医誌 46: 293-299, 1995
- 11) 矢数道明: 温知莊雑筆. 漢方の臨床 12: 606-607, 1965
- 12) 大塚敬節: 漢方経験録. 漢方と漢薬 9: 619-621, 1942
- 13) 山田光胤: 荀庵治験(100). 活 30: 190, 1989
- 14) 佐橋紀男: 最近の経験. 漢方の臨床 16: 721, 1969
- 15) 橋本喬史: ペーチェット病. 漢方と最新治療 5: 135-139, 1996
- 16) 田中哲二: 漢方エキス製剤で根治した重症の更年期上肢挙上困難症の一例. 実地医家のためのTHE KAMPO 2: 14-16, 1999
- 17) 田中哲二: パクリタキセル・プラチナ系抗がん剤誘発末梢神経障害に対する甘草湯・倍量六味丸同時併用療法. phil漢方 36: 16-17, 2011
- 18) 阪本正夫: 皮膚疾患三例の漢薬使用について. 漢方の臨床 11: 84-85, 1964
- 19) 馬場和光: 治験録. 漢方と漢薬 3: 705-708, 1936
- 20) 山方勇次: ハチ刺症に対する漢方治療の試み. 福岡医師漢方研究会会報 28: 17-23, 2007
- 21) 矢数道明 ほか: 腹証を語る(2). 漢方の臨床 8: 549-566, 1961

【お知らせ】

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

高齢者の入院で苦慮する看護負担を 軽減させた抑肝散加陳皮半夏

山本 篤志^{1, 2)}、新沢 敦^{2, 3)}、堀江 延和²⁾、小林 香織⁴⁾、
小豆 ますみ⁴⁾、白井 成鎬⁵⁾、井上 友介⁵⁾、足立 厚子⁵⁾

1) 国立病院機構 神戸医療センター 皮膚科、2) 神戸百年記念病院 和漢診療科、3) にいざわ内科・漢方クリニック、
4) 兵庫県立加古川医療センター 看護部、5) 兵庫県立加古川医療センター 皮膚科

超高齢社会の日本では、精神科医が常勤しない施設にも認知症を併発した患者が入院することがある。BPSDに対処できないままでは、基礎疾患の治療が遅れる問題も生じている。今回BPSDの陽性症状を有する入院患者に抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、看護スタッフを悩ませる症状が減り看護負担が減少した。その結果、患者と看護スタッフおよび医師との間のコミュニケーションも改善し、基礎疾患の治療が可能となった。看護スタッフにも大変喜ばれる結果となった。

Keywords 抑肝散加陳皮半夏、認知症、BPSD、陽性症状、介護抵抗

はじめに

超高齢社会に突入した日本では認知症患者が増加しており、厚生労働省は2025年までに認知症患者が700万人以上に達すると推計した¹⁾。認知症患者では記憶障害などの中核症状や、不安、イライラや興奮、幻覚、妄想、うつ、睡眠障害、暴力、徘徊および不穏などの行動心理症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, BPSD) がみられる²⁾。なかでもBPSDは看護スタッフへの負担が大きい。BPSDには抗精神病薬を使用されることが多いが、2005年FDAより抗精神病薬は認知症患者の死亡率を1.6～1.7倍に増加する可能性が報告され³⁾、われわれのような認知症治療の非専門医は抗精神病薬の処方はずらい状況である。認知症治療の専門は主に精神科医であるが、精神科の常勤医師がいない施設もある。そのような状況下、認知症を併発する患者がしばしば入院し、入院後

BPSDが悪化する事がある。BPSDに対処できないままでは、患者と看護スタッフとの間でコミュニケーション不足がおき、適切なケアができず基礎疾患の治療が遅れるという問題も生じている。そこで、認知症の非専門医にも用いることのできる比較的安全で効果的な薬剤はないものかと思案し、最近BPSDに対する有用性が報告されている漢方薬を選択した。今回、BPSDの陽性症状 (いらだち・怒り・大声・暴力など) を有する入院患者に対して漢方薬の抑肝散加陳皮半夏を処方し、その有用性を検討した。

対象と方法

2014年10月～2015年9月 (12ヵ月間)、入院中、いらだち・怒り・大声・暴力、頻回のナースコールといったBPSDの陽性症状により看護が困難であった17症例を対象に抑肝散加陳皮半夏 (EK-83) エキス細粒7.5g/日・分3を原則1週以上投与した。評価には河野によるDBC (Dementia Balance Check) シートの陽性症状⁴⁾ (以下、DBC陽性症状) を、日常生活動作の評価にはN式老年者用日常生活動作能力評価尺度 (N-ADL)⁵⁾ を使用した (表1)。結果は平均±標準偏差で示す。統計解析はWilcoxon signed-ranks testを用い、危険率 $p < 0.05$ の場合に統計学的に有意差ありとした。

表1 BPSD症状およびADLの評価項目

DBC 陽性症状(10項目)		N-ADL(5項目)
いらだち・怒り・大声・暴力	自己顕示・ナースコール頻回	歩行・起坐
介護抵抗・入浴拒否	焦り	生活圏
帰宅願望・外出企図	妄想・幻覚・独語	着脱衣・入浴
不眠	神経質	摂食
徘徊(1日中、日中、夜間)	盗み・盗食・大食・異食	排泄

DBC 陽性症状は各項目ごとに4段階(0: なし、1: 軽度、2: 中度、3: 重度)で評価し、症状が強いほど高得点となる。ADLは各項目ごとに7段階に重症度を分類し、10～0点で評価し、自立状態が高いほど高得点となる。

結 果

患者背景を表2に示す。17例中4例が脱落(服薬拒否2例、基礎疾患悪化による服薬困難1例、退院1例)、解析有効症例は13例であった。DBC(陽性症状)スコアはEK-83の投与1週後で有意に低下した(投与前 $11.1 \pm 3.77 \rightarrow$ 投与1週後 6.62 ± 4.72 、図1)。DBC(陽性症状)の下位項目では、看護スタッフの負担が大きい「いらだち」「介護抵抗」「不眠」「自己顕示・ナースコールの頻回」でスコアが有意に低下した(図2)。N-ADLスコアは有意な変化がみられなかった。調査期間中、本剤による有害事象はみられなかった。

症例提示 74歳、男性

【EK-83服薬前の経過】 8/1不眠症のため睡眠薬を開始。夜間、自立で排尿したが便器から尿が漏れていた。翌日、

表2 症例一覧(解析有効例)

症例 No.	年齢	性別	疾患名	既往歴	抗精神病薬の併用
1	74	M	粘膜類天疱瘡	心筋梗塞、高血圧、脳梗塞	
2	84	F	扁平上皮癌	パーキンソン病	○
3	81	M	皮膚T細胞性リンパ腫	喘息	
4	89	M	血管肉腫	前立腺肥大	○
5	84	M	薬疹	心筋梗塞、糖尿病	○
6	84	M	腎細胞癌	老人性難聴	○
7	76	M	膀胱癌	白内障、虫垂炎	○
8	97	F	蜂巣炎	高血圧、乳癌	
9	87	M	水疱性類天疱瘡	高血圧、膀胱癌	○
10	88	F	水疱性類天疱瘡	肺癌、大腿骨骨折	
11	76	F	薬疹	脳内出血	○
12	82	F	尿管癌	胃癌	○
13	54	M	痒疹結節性	痛風、ネフローゼ症候群、逆流性食道炎	○

図1 スコアの推移

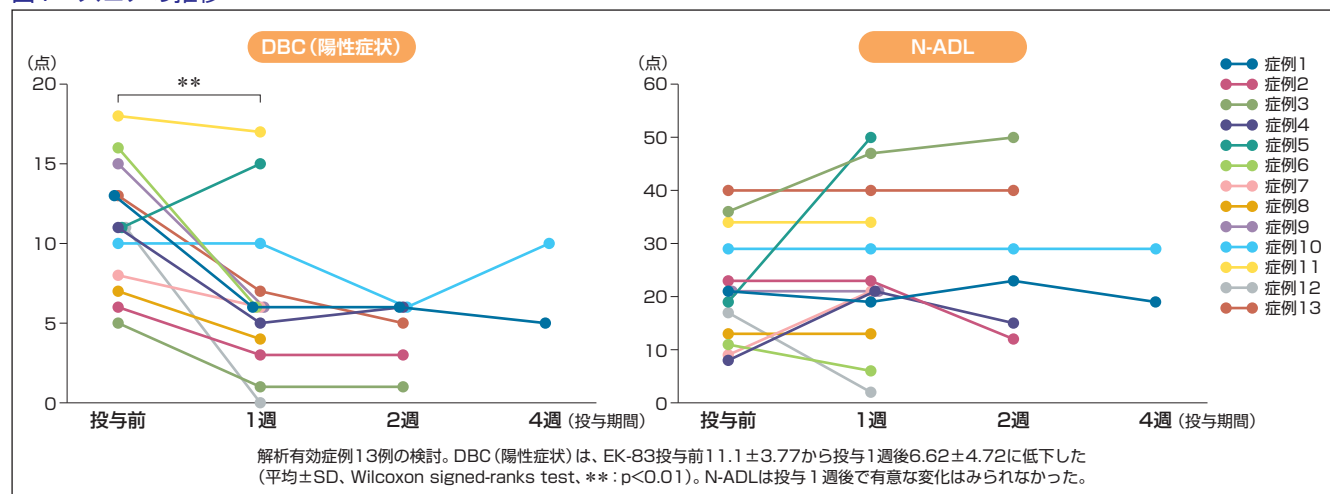
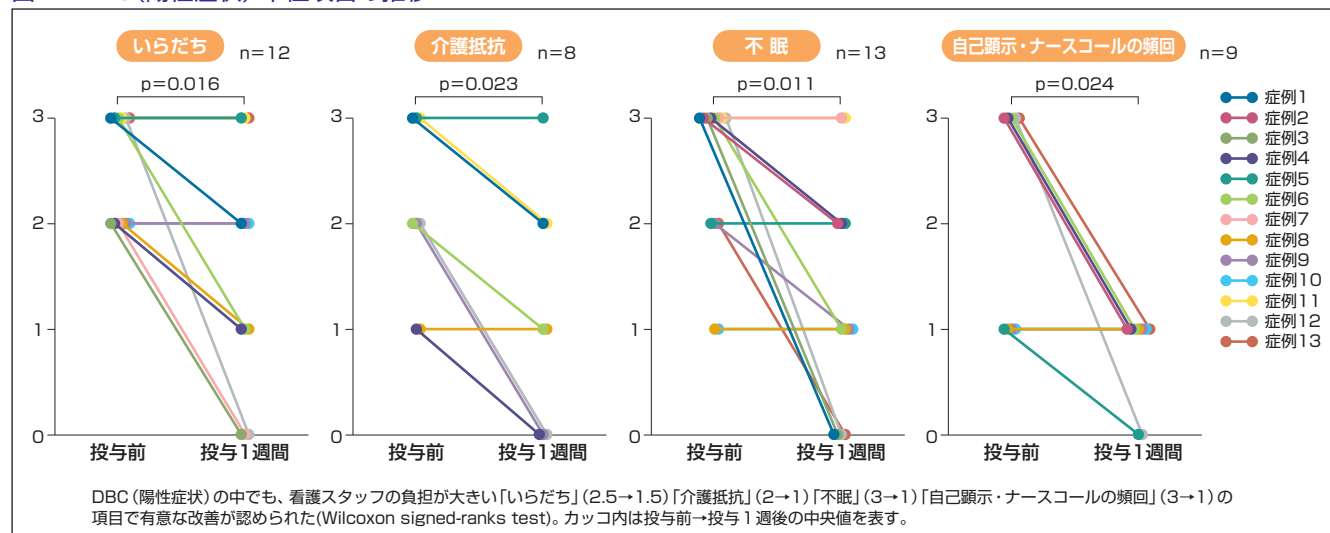


図2 DBC(陽性症状) 下位項目の推移



夜間に見当識障害がみられ「おぼはん、どこいった？」と言って廊下に裸足で出てきた。そのため、ベッドにセンサーマットを装着した。8/3真夜中にベッドから降りようとしていたため、離床センサー「うーご君」をセンサーマットと共に装備した。8/19シャワー拒否。9/5繰り返しのナースコール、注意を聞かずトイレで転倒。9/16頻回の便失禁。9/18清潔ケア拒否、看護師に対していらいらや怒り、かなりの大声と攻撃的な態度。ベッドから2度目の落下。そこで、緩衝マットを装備した。10/9ベッドから3度目の落下。下肢の筋力が著明に低下し、車椅子による移動を余儀なくされた。10/11談話室に車椅子で行こうとすると怒りだした。10/12吸入、シャワー入浴、車椅子移乗のケアを拒否した。

【EK-83による治療を開始】 10/13EK-83の服薬。1週後、看護拒否やいらいら、攻撃的な態度が消えた。穏やかになり、笑顔がみられた。ベッドからの落下もなくなった。DBCスコアは13点から6点に減少し、N-ADLスコアの変化はみられなかった。

考 察

既報⁶⁻⁸⁾では抑肝散加陳皮半夏による認知症患者への効果発現は2週もしくは4週後であったが、本研究では投与2～3日以内に医師・看護スタッフがその効果を実感し、DBC(陽性症状)スコアも1週後で有意に低下した。とくに、「いらだち」「介護抵抗」「不眠」「自己顕示・ナースコールの頻回」などの看護スタッフの負担が大きい項目で効果があった。看護スタッフの負担が減ったこと、それにより原疾患の治療が円滑に進んだことから、患者、医療者の双方にメリットがあると考えた。ただし、既報では認知症と診断された患者に対して用いられたのに対して、本症例では認知症の厳密な診断なしに、「いらだち・怒り・大声・暴力、頻回のナースコール」といったBPSDの陽性症状に使用したため、対象となった患者の中に、せん妄患者も含まれていた可能性は否めない。せん妄は急激に発症するのに対して認知症は緩徐に発症するなどの臨床経過が鑑別に役立つ²⁾が、入院前の経過が不明なことも多く、また、せん妄は認知症と重なることがあり²⁾、両者の鑑別は困難な場合があると思われる。

抑肝散加陳皮半夏は江戸時代の日本で創薬された漢方薬であり、湿度の高い我が国に適するようにと抑肝散に陳皮・半夏の2つの生薬が加えられている。かかりつけ医の

ためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン⁹⁾ではBPSD治療アルゴリズムの中に抑肝散の記載があり、抗精神病薬による治療の前段階として検討することも可能で、とくに高齢者の場合は副作用の観点から使用が推奨されている。抑肝散加陳皮半夏は陳皮・半夏による消化機能改善作用が期待される点で、高齢者の多い認知症患者に、より好ましい方剤と考えられる。甘草を含む漢方薬には低カリウム血症等の報告があり高齢者ではより注意が必要だが、本症例では、使用が短期間であったこともあり調査期間中に有害事象はみられず、使いやすい薬剤であった。BPSDやせん妄といった病名の枠にとらわれず、BPSDの陽性症状に含まれる「いらだち・怒り・大声・暴力、頻回のナースコール、介護抵抗や不眠」などに対して、抑肝散加陳皮半夏は非専門医でも処方しやすく、短期間で症状の改善を得ることができると考えた。

結 論

BPSDの陽性症状を呈する高齢の入院患者に対し、抑肝散加陳皮半夏の投与により看護スタッフを悩ませる症状が減り看護負担が減少した。その結果、患者と看護スタッフ及び医師との間のコミュニケーションも改善し、基礎疾患の治療を進めることが可能となった。看護スタッフにも大変喜ばれた。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省: 認知症施策推進総合戦略(新オレンジプラン)～認知症高齢者等にやさしい地域づくりに向けて: 2015年1月27日
- 2) 日本神経学会: 認知症疾患治療ガイドライン2010. 医学書院
- 3) 工藤 喬: 認知症に伴う精神症状問題行動に対する薬物療法. 老年期認知症研究会誌 第16巻: 72-75, 2006
- 4) 河野和彦: 認知症の介護・リハビリテーション・予防－合理的な介護と廃用症候群の阻止 認知症ハンドブック 3. フジメディカル出版: 41, 2006
- 5) 大塚俊男 ほか: 高齢者のための知的機能検査の手引き. ワールドプランニング: 89-93, 2006
- 6) Izumi Y: Herb medicine Improves Clinical Manifestations such as Violence and Wandering in Fourteen Dementia Patients. Kampo & the Newest Therapy 12: 352-356, 2003
- 7) Miyazawa J: Study of the clinical efficacy of Yokukansankachimpinhang on Alzheimer's Disease. Psychiatry 14: 535-542, 2009
- 8) Magome A: Effect of Yokukansankachimpinhang on dementia－Including the point of view of Oriental medicine－. Psychiatry 18: 108-114, 2011
- 9) かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン(第2版): 平成27年度厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 認知症に対するかかりつけ医の向精神薬使用の適正化に関する調査研究班作成

月経前症候群(PMS)に抑肝散加陳皮半夏が有効であった症例の検討

後藤産婦人科医院(神奈川県) 後藤 誠

PMSは月経のある女性の50~80%が経験するといわれ¹⁾その症状は多岐にわたる。訴えの多い症状の一つとしていらいらや易怒性などの精神神経症状が挙げられるが、低用量ピルや向精神薬などの西洋薬による治療を望まない場合が存在する。そこで今回、易怒性を訴えるPMS患者に神経症に対して応用される抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、著効した症例を経験したため報告する。

Keywords 抑肝散加陳皮半夏、月経前症候群、易怒性、Menstrual Distress Questionnaires (MDQ)

はじめに

月経前症候群(PMS)とは、月経前3~10日の間続く精神的あるいは身体的症状で、月経来とともに減退ないし消失するものをいう。症状としては、いらいら、のぼせ、下腹部膨満感、下腹痛、腰痛、頭重感、怒りっぽくなる…の順に多い²⁾。

PMSの治療においては、症状に応じて低用量ピルやNSAIDs、向精神薬等が用いられることがある。しかし、挙児希望のある場合や副作用が懸念される場合など、西洋薬による治療を望まない患者が存在する。

一方、漢方薬である抑肝散は中国・明の時代に創薬され、肝気の緊張を緩解し神経の興奮を鎮める結果、小児のイライラや癇の虫などに用いられてきた。また血行改善で瘀血を緩解し、利尿作用もある。これにわが国で江戸時代に陳皮・半夏が追加され、食欲不振や悪心などの消化器症

状や不安感の改善が加わったのが抑肝散加陳皮半夏である。イライラなどの神経症や不眠症に対して年齢を問わず幅広く処方されている。

今回、PMS診断基準(ACOG practice bulletin 2000)³⁾(表1)によりPMSと診断された患者のうち易怒性を訴え抑肝散加陳皮半夏を服用した5症例について、各症状をMenstrual Distress Questionnaires (MDQ)日本語版(表2)^{4, 5)}を用いて服用前・服用中・休薬2ヵ月後の月経前の症状の程度を比較検討した。

方 法

【対 象】 正常月経周期を有する16~50歳の女性で、PMS診断基準(ACOG practice bulletin 2000)によりPMSと診断された患者のうち、易怒性を訴える患者(MDQの質問項目「怒りっぽい」に該当する者)を対象とした。試験開始前の2ヵ月以内にホルモン薬・抗精神病薬・漢方薬・その他PMSの症状に影響を及ぼす可能性のある薬剤を服用していた患者や他の精神疾患と診断された患者を除外した。

【調査方法】 クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83)を1回3.75g、1日2回(朝・夕の食前または食間)服用した。服用は月経初日に開始し、計3性周期終了まで継続し終了した。PMSの症状の程度はMDQ日本語版で調査した。質問は47項目あり、症状なしを1点・弱いを2点・中等度を3点・強いを4点としてスコア化し、4段階評定した。また47項目を9つの領域に分け(表2)、各領域のスコアを服用前・服用1性周期後・3性周期後・休薬から2性周期後につき比較した。9つの領域とは痛み・集中力の低下・行

表1 PMS診断基準(ACOG practice bulletin 2000)

- 過去3回の月経周期において、月経前の5日間に以下の身体的症状または情緒的症狀の少なくとも1つが存在する。

情緒的	身体的
抑うつ	乳房圧痛
怒りの爆発	腹部膨満感
いら立ち	頭痛
不安	四肢のむくみ
混乱	
社会からの引きこもり	

- これらの症状は月経開始後4日以内に軽快し、13日目まで再発しない。
- これらの症状は薬物療法、ホルモン内服、薬物あるいはアルコール使用によるものではない。
- 症状は次の2周期の前方視的な記録によって再現している。
- 社会的あるいは経済的能力のはっきりした障害が認められる。

動の変化・自律神経失調・水分貯留・否定的感情・気分の高揚・コントロール・その他である。各領域につき質問項目のスコアの平均値を算出し、症例別に経時的に比較し、折れ線グラフを作成し検討した。

結 果

9つの領域の症状を検討した結果、特徴のあった6つの領域(痛み・集中力の低下・行動の変化・自律神経失調・水分貯留・否定的感情)の経過を図に示す。

服用1性周期後から全6領域ともに5症例中4症例に効果が見られた。即効性が見られなかった1症例は、集中力の低下・行動の変化・否定的感情では症例2、痛み・自律神経失調・水分貯留では症例3であった。

しかし3性周期後には全6領域で全症例スコアが服用前より低下し、効果が持続またはより増強していることがわかった。また休薬から2性周期後には痛み・否定的感情で全5症例再発、集中力の低下・行動の変化・水分貯留で症例3以外の5症例中4症例が再発、自律神経失調では5症例中2症例が再発した。

表2 MDQ日本語版スコア

領域	質問項目	領域	質問項目
痛み	肩や首がこる	水分貯留	体重が増える
	頭が痛い		肌がある
	下腹部が痛い		お乳がいたい
	腰が痛い		むくみがある(腹部、乳房、足など)
	疲れやすい		泣きくなる
	体が痛い		寂しくなる
集中力の低下	眠れない	否定的感情	不安になる
	物忘れをしやすい		落ちつかない
	考えがまとまらない		怒りっぽい
	判断力がにぶる		気分が動揺する
	集中力が低下する		憂うつになる
	気がちる		緊張しやすくなる
	指をきったりお皿をわったり、失敗が多くなる		やさしい気分になる
	動作がぎこちなくなる	気分の高揚	素直になる
行動の変化	勉強や仕事への根気がなくなる		興奮しやすい
	いねむりをしたり、ベッドにはいたりする		幸福な気分になる
	出ぶようになる		活動的になる
	人との付き合いをさげたくなる	コントロール	息苦しい
	勉強や仕事の能率が低下する		胸がしめつけられる感じ
自律神経失調	めまいがする		耳なりがする
	冷や汗が出る		動悸がする
	吐き気がする		手足がしびれる
	顔がほてる		ぼやけて見えたり、見えな いところがあったりする
		その他	食べ物の好みが変わる

月経前、月経中、月経後における質問項目の程度を4段階で評価する。
月経随伴症状日本語版(MDQ)秋山・茅島(1979)一部改変

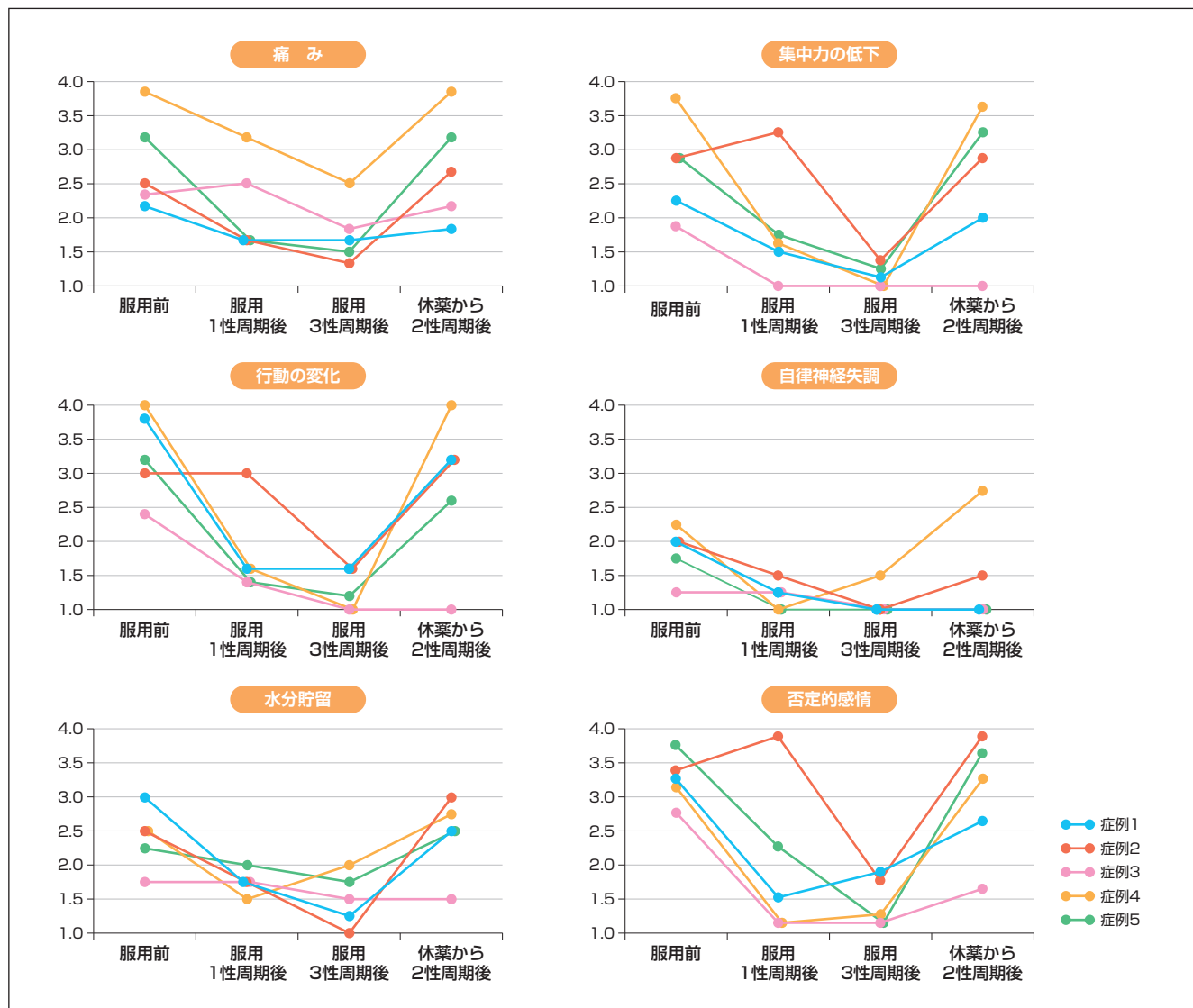
考 察

今回、PMSと診断された患者のうち易怒性を訴える患者に対して抑肝散加陳皮半夏を処方したところ、PMSのいろいろな領域の症状(痛み、集中力の低下、行動の変化、自律神経失調、水分貯留、否定的感情)が1性周期後から5症例中4症例で改善し、また内服中の3性周期後には全6領域で全症例効果が持続または増強した。このことから抑肝散加陳皮半夏には多くの場合即効性および持続性があること、即効性がない場合でも3ヵ月間は継続服用してみると効果発現することが考えられる。また服用中止から2性周期後には全症例でいろいろな領域の症状が著明に再発し、全症例希望により内服を再開した。このことからこの6つの領域の症状改善に抑肝散加陳皮半夏は有効である可能性が示唆された。萬代らも19症例の検討から、同じ6つの領域の症状の1性周期後の有意な改善を指摘している⁶⁾。また今回は神経症でロラゼパム併用のため検討から除外したが、抑肝散加陳皮半夏内服により易怒性を含む各症状が改善し、ロラゼパムの使用が不要となり自殺願望の消失がみられた症例があった。抑肝散加陳皮半夏に関する基礎研究として、Kameiらの⁷⁾鈎藤鈎由来成分によるGABA_A/ベンゾジアゼピン受容体を介した抗不安作用をはじめ5-HT_{1A}受容体刺激および5-HT_{2A}受容体遮断作用⁸⁾などが報告されている。また、陳皮および抑肝散加陳皮半夏にもセロトニン神経系を介した抗不安作用⁹⁾が報告されている。今回経験した症例においてもこれらの作用が奏効した可能性が推察される。

ところで今回は易怒性を訴える患者に対して抑肝散加陳皮半夏を処方したところ、易怒性(否定的感情に含まれる)以外のいろいろな症状(痛み、集中力の低下、行動の変化、自律神経失調、水分貯留)にも効果があった。抑肝散加陳皮半夏は易怒性以外のPMSの全般的な症状改善にも有効である可能性が示唆された。

PMSは症状がない期間があり、その間は内服意欲の低下が考えられる。今回使用した薬剤は1日2回内服であり意欲低下は見られず、内服継続が可能であった。漢方薬には1日3回内服が必要なものが多いが、2回目(昼)内服は難しいという意見が多い。1日2回(朝・夕)内服の薬剤であればこの問題が解消される。PMS症状に対しては黄体期だけの服用でも一定の効果が認められるが、元々性格的に神経質で几帳面なケースが多いことから、全周期を通して服用した方がより有効性が高いと考えられる¹⁰⁾。服用継続に1日2回内服の薬剤は大いに貢献している。

図 症例経過



結 論

PMSは月経のある女性の50～80%が有するといわれる¹⁾。今回の検討により、抑肝散加陳皮半夏はPMSで怒りっぽい者に即効性のある有益な薬剤であり、内服中は効果が継続することが示唆された。産婦人科診療ガイドライン・婦人科外来編2014に抑肝散加陳皮半夏は記載されていないが¹¹⁾、臨床の場でこのような患者にぜひ処方を検討したい薬剤である。

【参考文献】

- 1) 相良洋子 ほか: 本邦における月経前症候群の疫学的事項とその診断における問題点. 産婦人科の実践 40: 1235-1241, 1991
- 2) 日本産科婦人科学会 (編): 産科婦人科用語集・用語解説集 [改訂第3版]: 日本産科婦人科学会: 175, 2013
- 3) ACOG practice bulletin. Premenstrual syndrome. Int J Gynaecol Obstet 73: 183-191, 2001
- 4) 秋山昭代 ほか: 月経随伴症状日本語版 (MDQ, Menstrual Distress Questionnaire), 1979
- 5) 堀 洋道 監修, 松井 豊 編: 心理測定尺度集Ⅲ 心の健康をはかる (適応・臨床). サイエンス社: 272-275, 2001
- 6) 萬代喜代美 ほか: 月経前症候群 (PMS) に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果、産科と婦人科 81: 1019-1025, 2014
- 7) Kamei J, et al.: Involvement of the benzodiazepine system in the anxiolytic-like effect of Yokukansan (Yi-gan san), Prog Neuropsychopharmacol Biol psychiatry 33: 1431-1437, 2009
- 8) 五十嵐康: 抑肝散の作用メカニズムの解明 Geriatr. Med. 46: 255-261, 2008
- 9) Ito A, et al.: Antianxiety-like effects of Chimpī (dried citrus peels) in the elevated open-platform test. Molecules 18: 10014-10023, 2013
- 10) 渡邊賢子: この症例に、この漢方 (第2回) 月経前症候群. CLINIC magazine 10: 34-36, 2013
- 11) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会 (編集・監修): 産婦人科診療ガイドライン・婦人科外来編 2014: 224-227, 2014

安定期のC型肝炎ウイルス (HCV) 抗体陽性患者に対する人參養榮湯の投薬経験

野口内科クリニック(石川県) 野口 隆俊

現在、活動性のC型慢性肝炎の治療は、非IFNであるDAA (Direct Acting Antivirals: 直接作用型抗ウイルス薬) 療法が主流であるが、DAA薬は安定期のC型肝炎患者に対しては適用がない。今回、安定期のC型肝炎患者に対して人參養榮湯を投与し、投与した6症例のうち、4症例においてHCV-RNA (C型肝炎ウイルス核酸定量) の陰性化を認めた。

Keywords C型肝炎ウイルス (HCV)、安定期、人參養榮湯

はじめに

C型肝炎に対する治療法は近年急速な進歩が見られ、現在では活動性のC型慢性肝炎の治療は、非IFNであるDAA療法が主流である。DAAは副作用やウイルスの薬剤耐性変異等の問題があったが、近年はそれらの問題がより少ない新薬が開発されている。しかし、これらのDAA薬は安定期のC型肝炎患者に対しては適用がない。

今回、安定期のC型肝炎患者に対して人參養榮湯を投与した症例を紹介する。

症例 1

【症 例】 60歳、男性**【現病歴】** 55歳より慢性肝炎、HCV抗体陽性**【治療経過】** X年：活動性肝炎でA病院に入院。AST及びALTともに300 IU/L以上。

HCV-RNA陽性(タイプ1b)確認、PEG-IFN- α -2a 180 μ g/mL (ペガシス®) 1/W治療。

当院で継続治療し、PEG-IFN- α -2a 90 μ g/mL、2/月から1/月に変更して継続。経過は良好で肝機能は正常範囲を継続していた。

X+3年：早期胃がん。内視鏡手術にて粘膜切除を施行。経過は良好で再発転移なし。

X+5年3月：IFN中止目的にてクラシエ人參養榮湯(7.5g, 分2)投薬開始。肝機能は正常を維持。定期的にUS診断は施行しているが、著変は認めない。

X+6年6月：A病院にてS状結腸癌を確認。S状結腸切除術を施行。手術前検査にてHCV-RNA陰性を確認。肝機能は正常を持続。

X+7年：A病院にて経過観察。人參養榮湯は服用していない。

症例 2

【症 例】 48歳、男性**【現病歴】** X年：会社の定期検診で軽度肝機能異常を指摘された。HCV抗体陽性を確認。

C型肝炎としてクラシエ人參養榮湯(7.5g, 分2)投薬開始。以後、肝機能は正常化している。

X+1年：検診でも肝機能は正常化。

X+5年6月：検査においても肝機能は正常。定期的にUS診断は施行しているが著変は認めない。

X+6年1月：検査において、肝機能は正常。確認のためHCV-RNAを測定。RNAは検出しなかった。

X+6年5月：人參養榮湯服用継続。

症例 3

【症 例】 67歳、男性**【現病歴】** X年：気管支喘息、高血圧症及び脂質代謝異常により当院にて治療開始。

X+3年1月：定期検査にて γ -GTPの異常(231 IU/L)を確認。過去に肝炎の既往を確認、また、HCV抗体陽性を検査にて確認。定期的にUS診断は施行しているが著変は認めない。クラシエ人參養榮湯(7.5g, 分2)の投薬を開始。2週間の投薬中に吐き気を訴え、中止。地黄による副作用と判断した。

X+3年4月：肝機能の検査施行、 γ -GTP 237 IU/L、異常は持続している。

症例 4

【症 例】 50歳、女性

【既往歴】 糖尿病、C型慢性肝炎、胆嚢結石症、脂肪肝にて当院で治療。

【現病歴】 X年：軽度の肝機能異常があり、脂肪肝が原因と判断。肝機能は軽度の異常であり、C型肝炎は安定状態と判断した。

X+13年2月20日まで：クラシエ大柴胡湯(6g, 分2)を服用。

X+13年2月20日から：クラシエ人参養栄湯(7.5g, 分2)に変更。肝機能検査では異常なしを持続。定期的にUS診断は施行しているが、著変は認めない。

X+13年4月2日：HCV-RNAを測定。陰性を確認。

症例 5

【症 例】 61歳、女性

【現病歴】 X年：健康診断にて、軽度の肝機能異常を指摘。AST及びALT値35~40 IU/L、HCV抗体陽性を確認。クラシエ人参養栄湯(7.5g, 分2)投薬を開始。特に症状は認めない。US診断においても著変なし。

X+8年4月：HCV-RNA測定。陰性を確認。

症例 6

【症 例】 74歳、女性

【現病歴】 X年：職場の検診にて、肝機能異常を指摘。HCV抗体陽性を確認。このときAST及びALTは80 IU/L前後であった。クラシエ人参養栄湯(7.5g, 分2)の投薬をはじめた。

経過観察中、肝機能は正常化する時期もあったが、夏から冬にかけて原因不明で肝機能は増悪し、AST及びALTは50 IU/L程度の変動をきたしていた。この間に自覚症状に変化はない。

X+12年4月：HCV-RNAを測定。陽性 61 Log IU/mLを確認した。定期的にUS診断は施行しているが、著変は認めない。

考 察

本報告はHCVに対する当初からの計画に基づいて検討したものではないが、6症例のうち4症例は人参養栄湯投与によりHCV-RNAが陰性化し、1例では無効、また、1例は吐き気にて中止となった(表)。

HCV-RNAが陰性化した症例のうちIFN治療経験の1例は、経過観察においてHCV抗体が継続して陽性であったが、HCV-RNA測定では陰性であった。IFN未治療の3例

はHCV抗体陽性で肝機能に軽度の異常があったことからHCV陽性肝炎で安定期と判断し、人参養栄湯を投与した。投与期間は不定であるが、人参養栄湯1.5ヵ月の短期間の投与の症例においてもHCV-RNAが陰性となった。また、無効とした1例では、長期間の人参養栄湯の服用で肝機能に変動があるが初診時の肝機能異常は改善されている。

以前にも人参養栄湯によるC型慢性肝炎の治療報告が¹⁻³⁾、HCV-RNAの消失症例が確認されている。筆者も漢方薬によるC型慢性肝炎の治療報告をした経験があり、人参養栄湯がC型慢性肝炎に対して安定化に有効であると報告している⁴⁾。

今回の報告でもHCV-RNAの消失が確認されており、人参養栄湯がC型肝炎ウイルスの増殖抑制に働いていることが推測される。作用機序として、丁らは構成生薬の陳皮と五味子がヒトリンパ球系株化細胞MOLT-4細胞へのHCVの吸着を抑制し、その活性成分がノビレチンとゴミシンAであることを報告している^{5, 6)}。また、Nahmiasら⁷⁾が報告しているように、フラボノイドのナリンゲニンが用量依存的にHCVの産生を阻害するとされている。

まとめ

安定期のC型肝炎に対しての治療は、判断に困難をきたすことがあるが、この報告では人参養栄湯による治療によりHCV陰性化の可能性が示唆されており、C型肝炎治療の選択肢として有用であると思われる。ただし、今回の症例では服薬前のHCV-RNAの測定を含め不十分な点が残し、今後さらに検討する必要があると思われる。

表 症例のまとめ

症例	年齢	性別	投与期間*	HCV-RNA	備 考
1	60歳	男性	1年3ヵ月	陰性化	IFN治療
2	48歳	男性	6年	陰性化	投与1年後から肝機能は正常化
3	67歳	男性	2週間	—	中止(吐き気)
4	50歳	女性	1.5ヵ月	陰性化	
5	61歳	女性	8年	陰性化	
6	74歳	女性	12年	無効	初診時の肝機能異常は改善

* 人参養栄湯投与期間

【参考文献】

- 1) 丁 宗鐵 ほか: C型慢性肝炎に対する人参養栄湯の効果. 和漢医薬学会誌 11: 428-429, 1994
- 2) 丁 宗鐵 ほか: 漢方治療によりウイルス消失をみたC型慢性肝炎の検討. 和漢医薬学会誌 12: 468-469, 1995
- 3) 丁 宗鐵 ほか: 漢方治療によりウイルス量の減少をみた慢性C型肝炎の検討. 和漢医薬学会誌 13: 324-325, 1996
- 4) 野口隆俊: 慢性肝炎の漢方治療の現状報告. 日本東洋医学雑誌 53: 283, 2002
- 5) Cyong J, et al.: Clinical and pharmacological studies on liver diseases treated with Kampo herbal medicine. Am. J. Chin. Med. 28: 351-360, 2000
- 6) Suzuki M, et al.: Anti-hepatitis C virus effect of Citrus unshiu peel and its active ingredient nobilatin. Am. J. Chin. Med. 33: 87-94, 2005
- 7) Nahmias Y, et al.: Apolipoprotein B-dependent hepatitis C virus secretion is inhibited by the grapefruit flavonoid Naringenin. Hepatology 47: 1437-1445, 2008

はじめに

高カロリー食摂取に起因する生活習慣により引き起こされる「メタボリックシンドローム」では、「摂取カロリー制限(低減)をすべきである」ということが言われている。

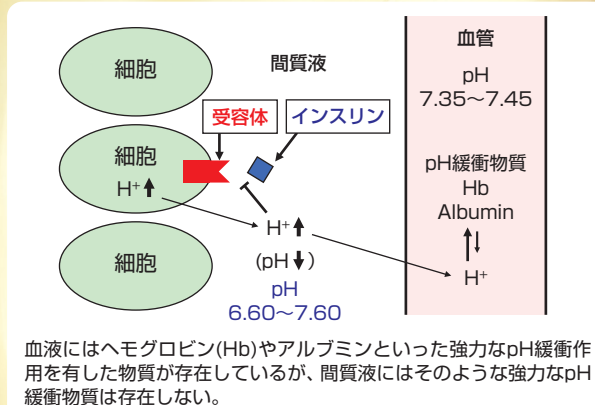
「摂取カロリー制限(低減)をすべきである」ということの血糖値改善(降下)以外の目的は具体的には一体何であるのか。その一つが間質液のイオン環境制御である。間質液とは、血管外かつ細胞外に存在する液であり、血糖値を低下させる働きを持つインスリンをはじめ細胞膜に受容体を有するホルモンが働く場でもある(図1)。高カロリー食摂取により間質液にいかなる変化が起こるのであろうか。本稿においては「高カロリー食摂取が引き起こす間質液の変化とそれに漢方薬がいかに関わるか?」に関して概説する。

体液pH制御機構

pH($= -\log([H^+])$): 水素イオン濃度を表す指標: pHの値が小さいほど水素イオン濃度が高い)変動はあらゆる酵素やホルモンの働きに影響を与える。動脈血のpHは、7.35~7.45の範囲に厳密に制御されている。臨床で血液データは重要なものであるが、pHに関してはその強力な緩衝能が存在するが故に、血液により代謝状態の変化を正確に捉えることは困難である。一方、間質液にはヘモグロビンやアルブミンといった強力なpH緩衝能を有した物質は存在しない(図1)。従って、動脈血pHが7.35~7.45のいわゆる正常範囲にある場合でも、種々の代謝状況により間質液pHが変化する可能性はある。これまで間質液pHに関する報告、特に病態時における間質液pH変化に関する報告はほとんどなかった。糖尿病での間質液(腹腔内間質液や脳海馬周囲間質液)pHが大きく低下していることが、われわれの研究により明らかとなった(図2-A)。では、何故糖尿病で間質液pHが低下するのか。pH変動は、生体内で産生される H^+ に起因する。生命体はその生命活動を維持するためにATP(エネルギー)を産生しなければならない、一般的なATPの供給源はブドウ糖(グルコース)である。ATP産生時のグルコースの代謝経路として、細胞質内で行なわれる解糖系およびミトコンドリア内で行なわれる

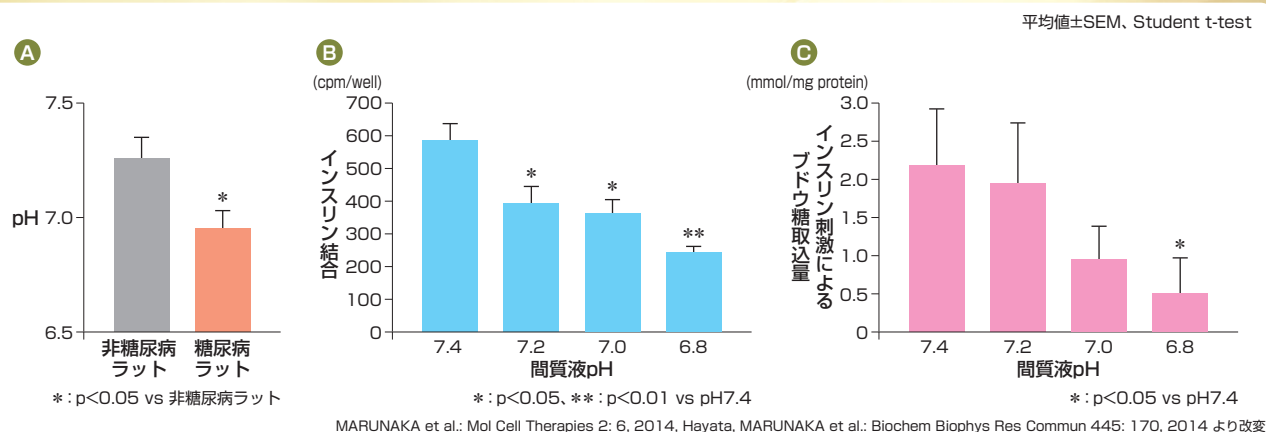
TCAサイクルがある。グルコースが代謝され、ATPが生成される時の副産物として解糖系で H^+ およびTCAサイクルで CO_2 が産み出される。細胞内で産生された H^+ は、細胞膜に存在する H^+ 輸送体を介して細胞外液である間質液へと移動し、その後毛細血管内に存在する赤血球内のヘモグロビンや血液中のアルブミンに結合することにより腎臓を経て尿中に排出される。一方、ミトコンドリアで産生された CO_2 は細胞膜透過性が非常に高く、細胞内から間質液中へと瞬時に移動し、また赤血球膜透過性も高いために赤血球中にまで容易に移動する。赤血球中に移動した CO_2 は赤血球中に存在する炭酸脱水酵素(carbonic anhydrase: CA)により、 H^+ と HCO_3^- となる($CO_2 + H_2O \rightarrow H^+ + HCO_3^-$)。このように CO_2 より生成された H^+ は赤血球中のヘモグロビンに結合し、また HCO_3^- はanion exchangerにより細胞外に大量に存在する Cl^- と交換されて細胞外(血漿中)へと移動する。グルコースを起源として産み出された CO_2 は、ヘモグロビンと結合した H^+ と血漿中の HCO_3^- という形で肺へと移動し、肺ではCA依存的にこれらの逆反応を経て CO_2 となり呼吸を通じて体外へ排出される。健常人においては、このようにエネルギー(ATP)生成時の副産物として産生されたすべての酸を腎臓や肺を通じて体外へと排泄している。高カロリー食摂取時においても産生された酸(H^+ および CO_2)がすべて体外へ排出された場合は、間質液pHは正常域に制御される。しかしながら、体外へ

図1 血液と間質液におけるpH緩衝作用



MARUNAKA, World J Diabetes 6: 125-135, 2015; Aoi, MARUNAKA, BioMed Res Int 2014; 598986, 2014; Aoi, MARUNAKA, Adv Med Biol 77: 177-189, 2014 より改変

図2 糖尿病ラットでの間質液pHおよび間質液pHが有するインスリンの受容体への結合・糖取り込みへの影響



の排出容量を超える酸が産生された場合、間質液pHは低下する。一方、このような状態においても動脈血は強力なpH緩衝能を有していることにより、動脈血pHは正常域内に制御されている。さて、間質液pHが低下するとわれわれの生命活動にいかなる影響が出るのであろうか。

間質液pHの生理的意義

間質液(細胞外液)pHが低下するとインスリンの受容体への結合能が低下する(図2-B)¹⁾。その結果、間質液pH低下はインスリンの細胞内シグナル伝達を減弱させ、インスリンによる細胞内へのグルコース取り込み量は少なくなり(図2-C)¹⁾、高血糖症状が現れることとなる。高カロリー食摂取により大量のH⁺が産生されることで、間質液pH低下が引き起こされ、結果としてインスリン抵抗性(インスリンの受容体への結合能低下)が発症する。このことにより2型糖尿病でのインスリン抵抗性が発症し、結果として高血糖状態が続くこととなる。インスリン抵抗性発症原因に関しては種々のことが言われてきたが、われわれの研究により間質液酸性化(pH低下)がインスリン抵抗性発症の大きな原因の一つであることが明らかとなった²⁻⁴⁾。

間質液pH制御と天然物・漢方薬

ブラジル産プロポリス摂取により、糖尿病でみられる血糖値および血圧の上昇、および間質液pH低下が改善され

ることが明らかとなった⁵⁾。もちろん、プロポリスに含有されているいかなる成分がこのような糖尿病症状の改善をもたらしたのかは未だ不明であり、またある種の成分の単独の効果ではなく、複合成分の相乗効果である可能性も充分考えられる。これらのことを考えると、漢方薬が間質液pH制御を介して糖尿病症状を改善させる可能性も充分あり得る。われわれは漢方薬である清肺湯が気道線毛運動を活性化させるという結果も得ている^{6, 7)}。Ca²⁺、Cl⁻およびpHが気道線毛運動制御因子として働いていることも明らかとなっている^{8, 9)}。pH上昇により気道線毛運動が活性化されることから、ある種の漢方薬が生体内のイオン環境を制御することにより、気道線毛運動活性化による生体防御能の上昇効果や糖尿病の病態改善効果を有する可能性は大いにある。

まとめ

ブラジル産プロポリスは、みつばちが樹木より収集してきた物質により構成されている。ブラジル産プロポリスに代表される天然物が生体内間質液pHを制御しているという事実から、ある種の漢方薬(一つの例として清肺湯)が間質液pHを制御する効果を有している可能性も十分考えられる。今後の研究を通じて、いかなる漢方薬が間質液pH制御作用を有しているか、さらには間質液pH制御を介して糖尿病におけるインスリン抵抗性改善効果を示す漢方薬が見出されることを期待して本稿を終えることとする。

【参考文献】

- 1) Hayata H. et al.: Lowered extracellular pH is involved in the pathogenesis of skeletal muscle insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* **445**: 170-174, 2014
- 2) Marunaka Y.: Roles of interstitial fluid pH in diabetes mellitus: Glycolysis and mitochondrial function: *World J Diabetes* **6**: 125-135, 2015
- 3) Aoi W. et al.: The importance of regulation of body fluid pH in the development and progression of metabolic diseases. *Advances in Medicine and Biology*, Vol. 77. Nova Science Publishers: 177-189, 2014
- 4) Aoi W. et al.: Importance of pH homeostasis in metabolic health and diseases: crucial role of membrane proton transport. *BioMed Res Int* **2014**: 598986, 2014
- 5) Aoi W. et al.: Improvement of insulin resistance, blood pressure and interstitial pH in early developmental stage of insulin resistance in OLETF rats by intake of propolis extracts. *Biochem Biophys Res Commun* **432**: 650-653, 2013
- 6) 角谷昌子 ほか: 清肺湯(TJ-90)の有する気道線毛運動活性化効果. 京都漢方医学研究会, 2016.01.30 京都
- 7) Sumiya S. et al.: Activation of ciliary beating by Seihai-to in distal airway epithelial cells of mice. *J. Physiol. Sci.* **66**: 87, 2016
- 8) 細木誠之 ほか: Ambroxolによる線毛運動活性化機構~細胞内pH・クロライドイオンを介して. *分子呼吸器病* **20**: 115-119, 2016
- 9) 小木曾遥香 ほか: マウス末梢気道線毛運動周波数のcAMP調節:Ca²⁺依存性PDE1Aの役割. 第15回肺サーファクタント分子病態研究会, 2016.06.04 札幌

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 (第二報)

—抑肝散加陳皮半夏の血清中BDNF濃度に及ぼす影響について—

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 藤田 日奈、与茂田 敏



はじめに

2025年、65歳以上の高齢者のうち認知症の人は約700万人(5人に1人)に増加すると予測されている(厚生労働省認知症施策推進総合戦略)。軽度認知障害(MCI)とは、健常者と認知症の中間段階を指し、日常生活に支障がないものの約5年でその半数が認知症に移行すると言われており、MCIの段階で適切な予防や治療を行えば、認知症の発症を防ぐことや遅らせる可能性があると考えられている。

脳由来神経栄養因子(BDNF)は神経細胞の発生や成長、維持、修復に働き学習や記憶等において重要な働きをするタンパク質である。血液脳関門を通過でき、さらに大脳皮質のBDNF濃度と血清BDNFとの間に有意な正の相関が認められることが動物実験で報告されている¹⁾。また、アルツハイマー患者の脳、主に海馬や大脳皮質ではBDNF蛋白濃度およびBDNF mRNA発現が低下しており²⁾、認知機能の低下で血清BDNF濃度が低下するなど³⁾、脳あるいは血清BDNFと認知機能との関連が数多く報告されており、バイオマーカーとしての臨床的意義に関して研究が進められている。

我々は無作為並行群間比較試験による抑肝散加陳皮半夏(KB-83)の認知機能に関する臨床試験を実施し、中核症状のADAS-J cog. (Alzheimer's Disease Assessment Scale)や課題遂行時の脳酸素代謝を改善することを報告した⁴⁾。今回、KB-83の血清BDNF濃度に対する影響と認知症の前段階での有用性を検証する目的で解析を行った。

試験方法と結果

【対象】 既報⁴⁾のとおり、2012年11月～12月の間に富山県内3施設の入居者または通院者および職員のうち、55歳以上の成人男女で、体力は中等度で、やや消化器が弱く、疲れやすい、怒りやすい、イライラなどがあり、不眠症や軽い精神症状が認められる者46例に本試験参加への同意を得た。その後、参加不適とされた5例を除く41例を被験者とし、有効性は中止・脱落の3例を除いた38例で検討した。なお、本試験は公益社団法人石川県医師会治験審査倫理委員会の承認を得て実施された(UMIN-CTR臨床試験登録ID: UMIN000009232)。

【方法】 被験者を性別、年齢、Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアで層別化し無作為に2群に分け、非投与群を対照とした並行群間比較試験とし、投与期間を4週間とした。投与群は、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒®(KB-83、1日7.5g中に半夏5.0g、白朮4.0g、茯苓4.0g、川芎3.0g、陳皮3.0g、当歸3.0g、柴胡2.0g、甘草1.5g、釣藤鈎3.0gから抽出した抑肝散加陳皮半夏エキス粉末5,000mgを含有す

る)を分2(3.75g/回)で食前または食間に投与した。

投与開始時および4週間後に、問診、採血(BDNF、その他生化学検査等)、認知機能検査:MMSE、認知機能下位検査日本版:ADAS-J cog.、浜松ホトニクス社製NIRO-200NXによる脳酸素代謝測定を実施した。今回、認知症が疑われるMMSE23点以下群とMMSE24～30点(MMSE24点以上群)における層別解析を行った。

【結果】

1. 薬剤投与による中核症状に対する影響

図1に示したように、MMSE24点以上の被験者において試験開始時と終了時の変化量を群間で比較した場合、MMSEは群間に顕著な差は認められなかった(data not shown)が、ADAS-J cog.については投与群で Δ ADAS-J cog.が -3.2 ± 3.9 、対照群が -0.1 ± 2.5 となり、投与群で有意な改善が認められた。

2. 薬剤投与による血清BDNF濃度に対する影響

MMSE24点以上の被験者においては、図2に示したよう

図1 薬剤投与による Δ ADAS-J cog.に対する影響 (MMSE得点高低で層別解析)

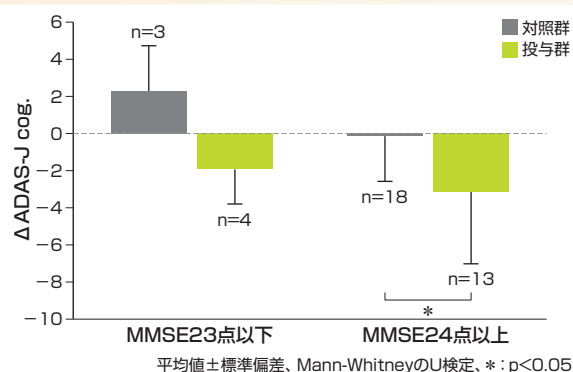
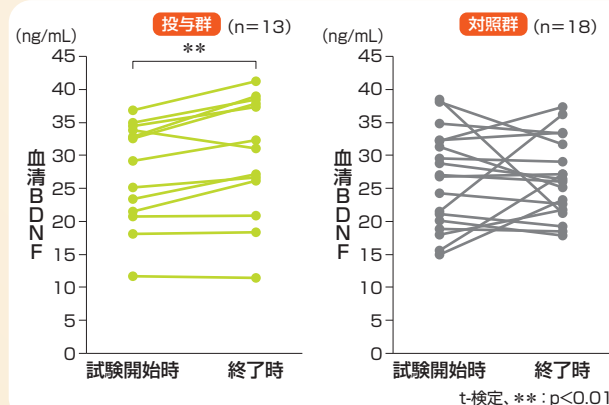


図2 MMSE24点以上の被験者における血清BDNF濃度の推移



に、投与群では試験開始時と比較して終了時に血清BDNF濃度が有意に増加したが、対照群では血清BDNF濃度の顕著な変化は認められなかった。試験開始時と終了時の血清BDNF濃度の変化量(Δ BDNF)を群間で比較した場合、試験開始時の血清BDNF濃度低値群(25ng/mL未満)においては対照群と投与群の間に有意差は認められなかったが、血清BDNF濃度高値群(25ng/mL以上)においては投与群で有意に Δ BDNFが高値を示し(data not shown)、特にMMSE24点以上群で顕著であった(図3)。

3. 血清 Δ BDNF濃度の試験開始時ADAS-J cog.あるいはMMSE得点高低での層別解析

試験開始時の認知機能高低で層別解析した結果、投与群ではADAS-J cog.15点未満群は15点以上群と比較して Δ BDNFが有意に高値を示し、認知機能高値でBDNFが増加した。一方、対照群については、認知機能低値でさらにBDNFが低値を示す傾向が認められた(図4)。MMSE得点高低、すなわち24点以上あるいは未満で層別解析した場合、有意差は認められなかったものの、ADAS-J cog.層別解析結果と同様の結果が認められた(data not shown)。

考察とまとめ

BDNFは、脳の虚血に対する抵抗性を亢進し、神経幹細胞を活性化させることで神経新生を促進することが知られている。また、BDNFは運動によって発現し、海馬を中心とした神経新生や肥大を促し、認知症予防を目的とした血中バイオマーカーとしての有用性が期待されている。

抑肝散加陳皮半夏がアルツハイマーモデルである嗅球摘出(OBX)マウスにおける記憶障害を改善し、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)活性を回復し、その結果、BDNFを増加することが明らかになっている⁵⁾。

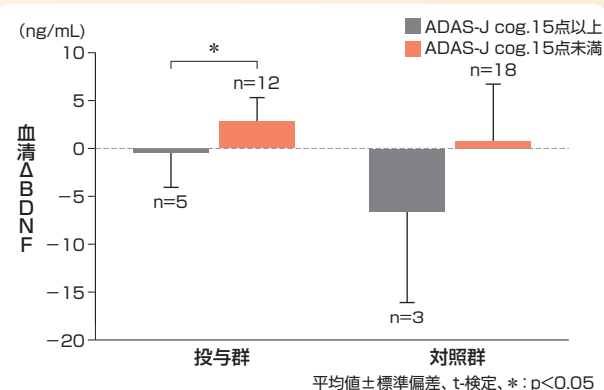
本試験の被験者は、認知症が疑われるMMSE23点以下および認知機能の低下がない軽度であるMMSE24~30点の幅広い範囲を対象としており、今回、BDNFの解析で、MMSE23点以下群と24点以上群に分割し層別解析した結果、認知症が疑われるMMSE23点以下を除いたMMSE24点以上群では、投与群は対照群と比較してADAS-J cog.得点の有意な改善と血清BDNFの有意な増加が確認され、BDNFの増加が認知機能改善の一因である可能性が示唆された。

アルツハイマー患者では、認知機能の低下に伴い血清BDNFが低下することが報告されているが、一方で疾患のス

テージ依存的に血清BDNF濃度が変化すること、すなわち、アルツハイマーの初期段階では血清BDNF濃度が健常者と比較して顕著に増加することが報告されている。このことは、早期の神経変性で補償的な修復メカニズムを反映した結果であり、神経細胞死に関与するアミロイド β の減弱作用を高めるのに貢献していると考えられている。今回試験開始時に、MMSE23点以下群では血清BDNF濃度と実行機能(ADAS-J cog.での単語再生正答数)との間に正の相関傾向が認められ(相関係数 ρ : 0.73、 $p=0.05$)、MMSE24点以上群では血清BDNF濃度と認知機能との間に顕著な関連は認められず、認知機能が低いにも関わらず血清BDNFが高値を示した被験者も確認しており、MMSE24点以上群では、認知機能が低い人で一部代償的にBDNF濃度が増加した可能性も考えられる。

アルツハイマー患者に対する疾患後期の介入では疾患への影響が認められず、早期に介入することでアルツハイマーへの移行を遅らせることができると考えられている⁶⁾。MCIでは、ADAS-J cog.得点が 10 ± 5 程度であるという報告もあり⁷⁾、今回図3、図4に示したように、認知機能の高低、すなわちADAS-J cog.15点以上あるいは未満で層別解析を行った結果、投与群では試験開始時において認知機能が高かった人(ADAS-J cog.15点未満群)ほど血清BDNF濃度が増加した。また、KB-83投与により血清BDNF濃度が試験開始時で高かった被験者で対照群と比較して血清BDNF濃度が増加した。以上の結果から、KB-83が特にMCI様領域の被験者に対して血清BDNFの補償的な修復メカニズムを増強させた可能性も考えられる。今回の層別解析では解析人数が少なく推測の域を超えないが、MCIの段階での介入による認知症への移行防止や効果指標としてのBDNFの可能性が考えられ、更なる検討が必要である。

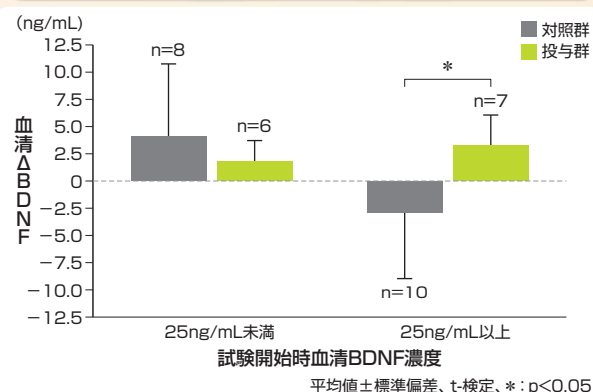
図4 血清 Δ BDNF濃度におけるADAS-J cog.得点高低での層別解析



【参考文献】

- 1) Karege F, et al.: postnatal developmental profile of brain-derived neurotrophic factor in rat brain and platelets, *Neurosci Lett*, 16: 328: 261-264, 2002
- 2) Michalski B, et al.: Pro-brain-derived neurotrophic factor is decreased in parietal cortex in Alzheimer's disease, *Brain Res Mol Brain Res* 111: 148-154, 2003
- 3) Laske C, et al.: BDNF serum and CSF concentrations in Alzheimer's disease, normal pressure hydrocephalus and healthy controls. *J Psychiatr Res* 41: 387-394, 2007
- 4) 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
- 5) Izumi H, et al.: Memory improvement by Yokukansankachimpingane and atractylenolide III in the olfactory bulbectomized mice. *Ad Alz Dis* 5: 35-45, 2016
- 6) van Boxtel AG, et al.: Perioperative serum aspartate aminotransferase level as a predictor of survival after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 94: 1492-1498, 2012
- 7) Podhorna J, et al.: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale variants in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: change over time and the effect of enrichment strategies, *Alzheimers Res Ther* 8: doi: 10.1186/s13195-016-0170-5, 2016

図3 MMSE24点以上の被験者における薬剤投与による血清 Δ BDNF濃度に対する影響





当院における漢方診療の実際

産婦人科医療において 漢方が果たす役割

医療法人三生会 みちがみ病院 副院長 多久島 康司 先生



1989年 山口大学 医学部 卒業、同学 産婦人科学教室 入局
1991年 社会保険小倉記念病院、厚生連周東総合病院、国立山口病院
2000年 町立大和総合病院 産婦人科 部長
2003年 医療法人かりゆし会ハートライフ病院 産婦人科 部長
2007年 現職

「女性にやさしく、いつでも気軽に相談ができて、玄関に入るだけで元気と希望がわいてくる病院を目指す」という理念に基づいて開設されたみちがみ病院は、産科・婦人科・小児科・女性内科の病院として山口県光市を中心に、長年にわたり広く地域医療に貢献している。「患者さんが笑顔でお帰りいただける病院でありたい」とおっしゃる副院長の多久島康司先生は、漢方治療も積極的に組み入れることで治療実績を上げておられる。そこで今回は、多久島先生に産婦人科医療における漢方治療の実際と、産婦人科医療に果たす役割について伺いました。

女性と子どもと家族のための病院

当院の歴史は、道上文和先生が1992年に開設した「みちがみ医院」に遡ります。2006年には現在の地に移転し、新たに小児科を開設しました。そして2009年には、道上先生が目指しておられた「女性をトータルに診る」ことを目的に病院化しました。

残念ながら、道上先生は2011年に急逝されましたが、道上先生の理念を継承しつつ、現院長の上田一博先生（広島大学名誉教授）の下、患者さんやご家族にやさしい、そして満足度の高い病院を目指しています。

当院では、患者さんに安心して気持ち良く診察を受けていただくことはもちろん、ご家族にも気軽に来ていただき、快適に過ごしていただけるよう、キッズルーム（無料の託児室）、産後の疲れを癒していただくエステ、院内教室に利用できる多目的ホールやご家族にも寛いでいただけるカフェを併設するなど、施設サービスの充実にも努めています。

産婦人科において漢方の果たす役割は大きい

当院の産婦人科では、すべての患者さんのあらゆるニーズにお応えできる医療をご提供することはもちろんのこと、

緊急時にも対応できる体制と最新鋭の設備を整えています。さらに、漢方治療も積極的に行っています。

たとえば、「瘀血」や「冷え」は西洋医学的治療では必ずしも適切な治療ができるとは言えませんが、患者さんの状態に応じて適切に漢方薬を用いれば、確実な治療効果が期待できます。また、当院では多くの分娩を扱っていますが、漢方薬は妊娠中や授乳期にも比較的安心して服用していただけるというメリットがあります。

このように、産婦人科の医療において漢方は不可欠であり、その果たす役割は非常に大きいと実感しています。

産科における漢方治療の実際

産科領域において汎用している主な漢方処方には、柴苓湯、芍婦調血飲や柴胡加竜骨牡蛎湯など多数あります（表）。

柴苓湯は、妊娠時の浮腫に用いています。近年、軽度の浮腫は治療対象としない傾向にありますが、妊婦さんには非常に不快な症状ですし、QOL低下の原因になることから治療の必要性を感じています。吐き気や食欲不振のような機能的胃腸症（FD）症状を伴う場合は、特に白朮配合のクラシエ柴苓湯が有効です。

芍婦調血飲は、正常な産褥子宮の復古と乳汁分泌促進を

目的に、産後の基本処方として使用しています。通常は1週間分を処方しますが、継続服用を希望される方もいらっしゃいます。また、軽度の産後うつ症状にも有効です。

柴胡加竜骨牡蛎湯はもとより神経質な方で、さらに妊娠中に交感神経の緊張によって血圧が上昇する方がいらっしゃいますが、このような方に有効です。特に、大黃配合のクラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯の有効性を実感しています。

冷えと瘀血の治療

女性患者さんを診療する際には、瘀血と冷えに注目することが重要です。患者さんに瘀血がないか、冷えがないか、を確認した上で処方を使い分けますが、それが患者さんの体質改善にもつながりますし、患者さんの満足度も高まります。

瘀血については、女性の多くは程度の差はあっても瘀血症状を有していますので、患者さんの状態に応じて駆瘀血剤を適切に使い分けことが重要です。具体的には、桃核承気湯、桂枝茯苓丸、加味逍遙散などを使い分けています。

冷えに対しては、瘀血が強い方であれば桂枝茯苓丸や桃核承気湯、やせ型の方には当帰芍薬散や人参湯、さらに末梢循環が悪く冷えが強い方には当帰四逆加呉茱萸生姜湯が有効です。これらの処方をお湯に溶かして服用していただきますが、生姜を加えていただくことも効果的です。夏場の冷えにも注目する必要がありますが、たとえば冷房が原因の肩こりからくる頭痛には葛根湯が有効です。

表 産科領域の汎用処方

処 方	主な対象疾患	備 考
柴苓湯	妊娠浮腫	FD症状を伴う場合は、白朮柴苓湯が有効 浮腫のみであれば、五苓散も有効
	不育症	
	多嚢胞卵巣症候群	
芎歸調血飲	分娩後のルーチン処方	子宮復古 乳汁分泌促進 産後のうつ症状
柴胡加竜骨牡蛎湯	妊娠時の高血圧	神経質な方の血圧上昇
乙字湯	産前産後の痔	
大黃甘草湯	妊娠中の便秘	
葛根湯	乳汁うっ滞	乳腺炎の場合は、抗生剤を使用
麻黄湯	風邪症候群の諸症状	
小青竜湯		
麦門冬湯		
十味敗毒湯	ステロイド薬を服用できないアトピー性皮膚炎	



高齢で冷えや頻尿症状、女性生殖器の異常を訴える患者さんには八味地黄丸が有効です。特に丸剤は効果の面でも優れている印象があり、患者さんにも好評です。

漢方の奥深さを痛感

私は、医師になって間もないころから、漢方薬を使用していました。ただ当時は、初心者向けの教科書に書かれているような、マニュアル的な使い方でした。漢方に強く興味を持つようになったきっかけは、寺澤捷年先生(千葉中央メディカルセンター)との出会いです。

20年ほど前、カネボウ薬品が主催した1泊2日の勉強会に出席し、寺澤先生から漢方の奥深さを教えていただきました。先生の和漢診療学の考え方に大変感銘を受けたことを今も鮮明に覚えていますし、一緒に聴講された諸先生との漢方談義も大きな刺激になりました。

この勉強会が、西洋医学と同等レベルで漢方治療ができるようになりたいと思う契機となりました。

漢方診療の幅をより広げたい

私は、産婦人科領域のすべてにおいてエキスパートでありたいと願っており、漢方についてもその例外ではありません。

女性は比較的漢方治療を受け入れてくださいます。しかも、妊娠中を含め、若年の患者さんから高齢の患者さんまで幅広く使うことができます。全ての患者さんにご満足いただける治療ができるようになるには、さらに研鑽を積むことが必要ですし、日々の診療で患者さんの訴えに耳を傾け、先人の口訣にあてはめながら、また患者さんに教えていただきながら、漢方診療の幅をより広げたいと思っています。それが、患者さんの高い満足度や治療に対する安心感にもつながると思いますし、治療効果の向上にも役立つと確信しています。

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

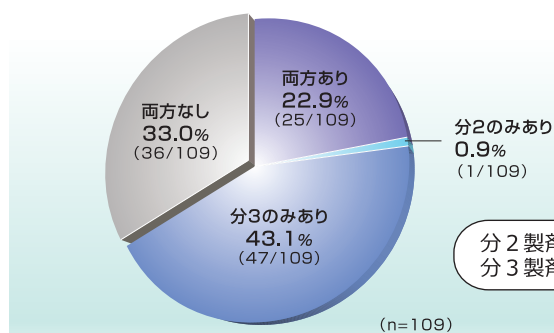
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

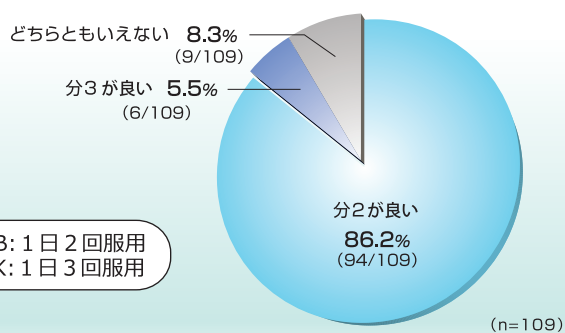
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 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。



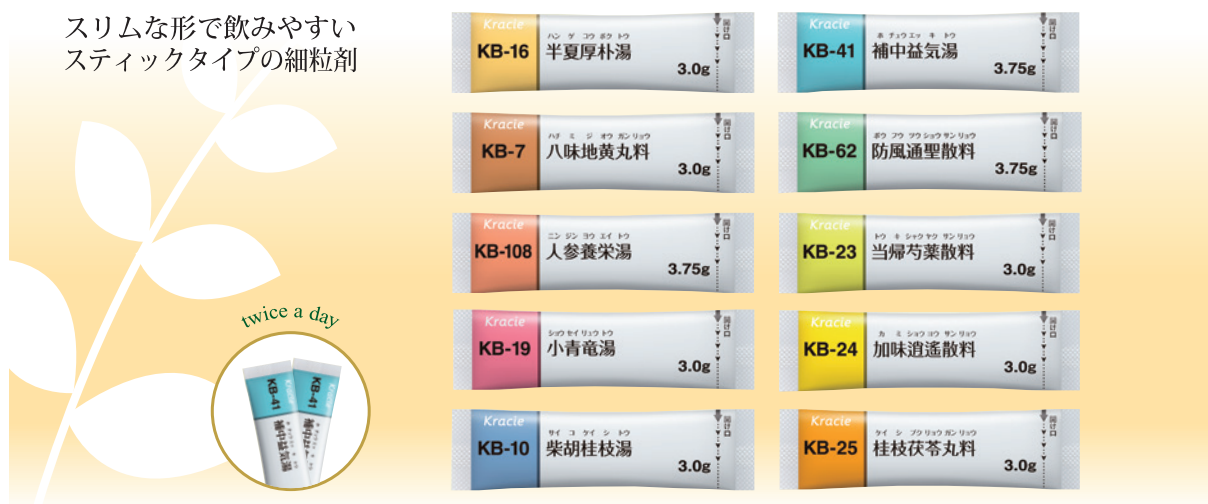
■ 製剤に対する印象

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。