

No.
63

phil 漢方

特別対談

薬理作用から 見えてきた フレイルに対する 漢方治療の可能性

—健康長寿に向け“最強の補剤”の
臨床応用—

漢方臨床レポート

【文献レビュー】

掌蹠膿疱症の疾患活動性に対する十味敗毒湯の臨床効果

疼痛に対する八味丸の臨床応用

八味地黄丸が丸薬である理由

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
—流産防止効果と染色体分析—

【文献レビュー】

小切開による白内障術後の前房フレアの上昇に対する
補中益気湯の効果

軽度認知障害 (MCI) の認知機能に対する
抑肝散加陳皮半夏の臨床報告
—6ヵ月での評価—

婦人科悪性腫瘍治療後の卵巣機能喪失により生じる
不定愁訴に対する加味逍遙散の臨床効果

CONTENTS



特別対談 薬理作用から見えてきたフレイルに対する漢方治療の可能性 ー健康長寿に向け“最強の補剤”の臨床応用ー

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 心身内科学分野 教授 乾 明夫
熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長 加島 雅之

3

漢方薬理・最前線 十味敗毒湯

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

9

漢方臨床レポート

【文献レビュー】

掌蹠膿疱症の疾患活動性に対する十味敗毒湯の臨床効果

富山大学大学院 医学薬学研究部 皮膚科学 三澤 恵、牧野 輝彦、井波 智恵子、清水 忠道

12

疼痛に対する八味丸の臨床応用

吉祥寺中医クリニック 長瀬 眞彦

14

八味地黄丸が丸薬である理由

東京女子医科大学 東洋医学研究所 伊藤 隆

16

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 ー流産防止効果と染色体分析ー

医療法人 小堀医院 小堀 清

19

【文献レビュー】

小切開による白内障術後の前房フレアの上昇に対する 補中益気湯の効果

鴻巣駅みぞぐち眼科 溝口 正一

22

軽度認知障害 (MCI) の認知機能に対する 抑肝散加陳皮半夏の臨床報告 ー6カ月での評価ー

まつもと脳神経・内科クリニック 松本 正人

25

婦人科悪性腫瘍治療後の卵巣機能喪失により生じる 不定愁訴に対する加味逍遙散の臨床効果

大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室 澤田 健二郎

28

BASIC RESEARCH

加味逍遙散料の精油成分に関する研究

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 与茂田 敏、川島 孝則

30

書籍紹介 漢方腹診考～症候発現のメカニズム～

寺澤 捷年 (発刊の辞)

33

当院における漢方診療の実際

緩和医療において期待される漢方治療

日本赤十字社 姫路赤十字病院 緩和ケア内科 副部長 福永 智栄

34



薬理作用から見えてきた フレイルに対する漢方治療の可能性 —健康長寿に向け“最強の補剤”の臨床応用—

熊本赤十字病院
総合内科・総合診療科
副部長
加島 雅之 先生

鹿児島大学大学院
医歯学総合研究科 社会・行動医学講座
心身内科学分野 教授
乾 明夫 先生

世界一の長寿国となったわが国において、健康寿命は平均寿命よりも男性で約9年、女性で約13年短く、この期間が要介護状態にあることから、健康な高齢者と要介護状態の間に位置する“フレイル”の対策はこれからの医療において大きな課題である。一方、多成分系を特徴とする漢方薬のフレイルに対する有用性が期待されている。そこで今回は、フレイル研究の第一人者でもある鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 心身内科学分野 教授の乾明夫先生をお招きし、フレイルに対する漢方治療の可能性をテーマに、熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長の加島雅之先生とご対談いただいた。

I フレイルとは —フレイルとサルコペニア—

加島 急速な高齢化に伴い、これからの高齢者医療においてフレイルへの対策は大きな課題であると思います。そこで、乾明夫先生とフレイルの漢方治療の可能性について考えたいと思います。

乾 世界各国に先駆けて超高齢社会に突入したわが国では、高齢者が心身ともに健康に活動することが求められます。そのためには現在問題となっている平均寿命と健康寿命との差を埋めるための医療が必要であり、フレイルが注目されるようになりました。

フレイルはその前提にサルコペニアがあります。サルコペニアは骨格筋萎縮のことで、サルコペニアに食欲不振や体脂肪量の減少をきたすのが悪液質で、進行がんや心不全、COPDなどの慢性消耗性疾患に合併して認められる栄

養不良の終末像です。骨格筋は日々合成と分解が行われていますが、そのバランスが崩れることによってサルコペニアを生じます。

そしてフレイルは、お元気な高齢者と要介護状態の間に位置する病態と捉えることができます。Friedらは、体重減少、疲労感、活動度の減少、身体機能の減弱(歩行速度の低下)、筋力の低下(握力の低下)のうちの3項目以上が該当した場合をフレイルと定義しました¹⁾。また国際悪液質学会では、6ヵ月で5%の体重減少、疲労、レジスタンス運動・有酸素運動の低下、5つ以上の疾患の集簇、のうちの3項目以上を満たすものをフレイルと定義します²⁾。このようにフレイルは、比較的軽い病態から疾患が集簇した重い病態までが含まれており、またサルコペニアを含むフレイルと悪液質を含むフレイルが存在しています(図1：次頁参照)。フレイルの有症率は加齢に伴って増加し、80歳以上の有症率は30%を超えると報告されています³⁾。



加島 雅之 先生

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

基礎疾患とフレイル — 漢方治療の考え方 —

乾 フレイルの特徴は、栄養過多と栄養障害のいずれにも認められる、つまり「肥満」と「痩せ」の両方にみられる病態です。栄養過多の場合は、体重・脂肪量の増加は活動量の低下を招き、それが筋肉量の減少からさらなる活動量の低下を招くという悪循環に陥ります。たとえば、高齢の糖尿病患者さんは糖尿病でない方よりも、生活機能障害の発生日リスクが明らかに高いことが確認されています⁴⁾。一方、栄養障害の場合は筋肉量の減少に加え骨密度の低下が転倒骨折や活動量の低下を招きます。活動量の低下は抑うつや認知機能の低下を招き、さらに活動量が低下することでフレイルを悪化させます。

このように、多彩な症状や疾患を有する“心身のシンドローム”であるフレイルにおいては、悪循環を食い止める治療が必要となります。私はフレイルの治療において、疾患や病態ごとにエビデンスを当てはめるといった西洋医学的な治療ではなく、多成分系が特徴の漢方薬を積極的に臨床応用することが必要であると考えています(図2)。

加島 フレイルの概念を明快にご説明いただきましたが、漢方治療の必要性についてはおっしゃるとおりだと思います。漢方医学的にフレイルは「腎虚」の概念に近いという印象があります。

図1 フレイルとサルコペニア・悪液質の相互関係

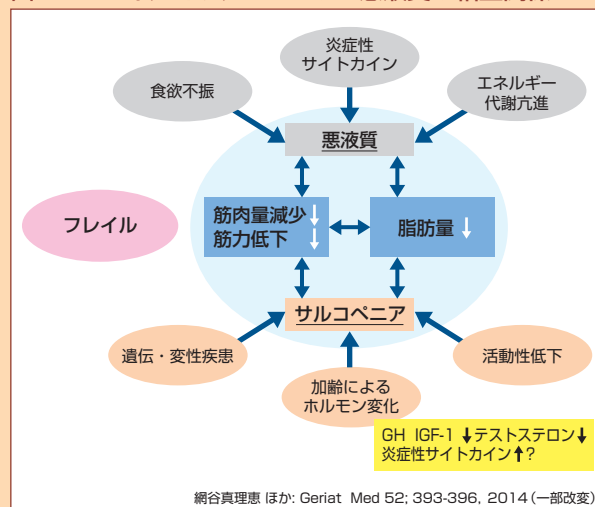
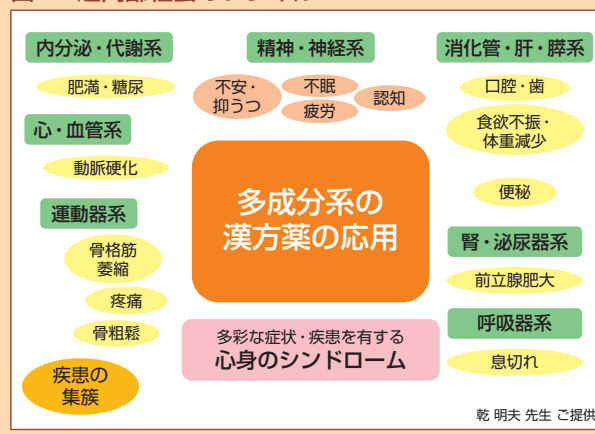


図2 超高齢社会のフレイル



乾 このような多彩な疾患が集簇した状態をカバーするのは補剤や補腎剤だと思います。ただ補腎剤は、たとえば痛みを伴うような場合に附子が配合された八味地黄丸などが用いられると思いますが、フレイルは長い経過をたどる病態なので、むしろ補剤が良い適応になると思います。補剤の代表的な処方には補中益気湯、人參養榮湯、十全大補湯がありますが、私は地黄や遠志、五味子、陳皮などが配合されている人參養榮湯に注目しています。

加島 老年期の消耗が強いときには気・血を補う十全大補湯や人參養榮湯が良い適応ですが、高齢者の心肺機能の低下など臓器障害も念頭に置くと、人參養榮湯が適していると思います。

人參養榮湯の多彩な効果 — 臨床報告から —

加島 では、人參養榮湯のフレイルへの可能性について、臨床面から考えたいと思います。

乾 人參養榮湯の臨床試験成績は非常に多く報告されています。たとえば、がん治療における臨床応用例は多いですが、多発性骨髄腫にMP療法（メルファラン＋プレドニゾン）を施行中の患者さんの全身倦怠感および免疫グロブリン濃度の改善や（図3）⁵⁾、ソラフェニブ投与中の切除不能進行肝細胞がん患者さんにおける血小板数減少と肝機能障害の改善などの報告があります⁶⁾。人參養榮湯は効能・効果に貧血があり、肝硬変患者さんの血小板数、肝合成能の指標であるヘパラスチン時間を改善したとの報告⁷⁾、エリスロポエチン投与中の血液透析患者さんのヘマトクリット値を改善したとの報告があります⁸⁾。後者の報告では、人參養榮湯がエリスロポエチン濃度に影響を及ぼさなかったことから、人參養榮湯の造血幹細胞への直接的な作用が示唆されています。また、人參養榮湯は骨粗鬆症患者さんの貧血傾向の改善だけでなく、骨密度を改善したとの報告もあります⁹⁾。

高齢者において感染症は非常に大きな問題となりますが、高齢者の人工関節置換術後の感染防御にも人參養榮湯は有用であることが報告されています（図4）¹⁰⁾。その他にも、糖尿病神経障害患者さんの皮膚温の上昇と冷感やしびれ感等の症状を有意に改善し、他覚所見として振動覚も有意に改善したとの報告もありますが、この報告では人參



乾 明夫 先生

1978年 神戸大学医学部 卒業
同 年 神戸大学医学部附属病院医員（研修医）に任用
2000年 神戸大学医学部助教授に任用
2001年 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子医学講座
消化器代謝病学分野（旧第二内科）助教授
2004年 神戸大学病院 糖尿病代謝内科診療科長に任用
2009年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
健康科学専攻長に任用
2012年 鹿児島大学病院 漢方診療センター長に任用、
現在に至る

図3 人參養榮湯は多発性骨髄腫のメルファランの治療効果を増強し全身倦怠感を軽減する

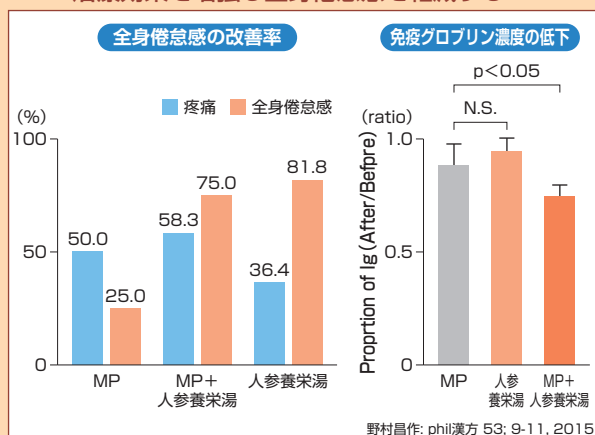


図4 人參養榮湯は人工関節置換術後の感染防御に有用

		人參養榮湯群	コントロール群	検定
遅発性感染(例)		0	1	
抗菌薬使用期間(日)		7.33(7~14)	8.34(7~21)	p<0.05
解熱までの期間(日)		4.29(2~9)	5.44(1~14)	p<0.05
CRP (mg/dL)	術後1週目	4.25(0.3~10.2)	4.34(0.5~13.8)	p=0.93
	術後2週目	1.03(0.3~3.1)	2.22(0.3~13.7)	p=0.23

熊木昇二: Prog Med 23; 2993-2996, 2003

養榮湯の服用による血糖値の悪化はありません¹¹⁾。

中枢神経系に及ぼす作用も注目されており、ドネペジル塩酸塩投与下にアルツハイマー病(AD)の記憶・判断などの認知機能や抑うつを改善することが報告されています¹²⁾。高齢者への抗うつ薬の投与に際し、SSRIやSNRIは食欲低下をきたすことや、三環系抗うつ薬は筋弛緩作用があることを考慮しても、人參養榮湯を臨床的に用いる意義があると思います。この他にも人參養榮湯には嗅覚障害の改善¹³⁾、シェーグレン症候群患者さんの全身状態および皮膚症状の改善¹⁴⁾、男性不妊に対する有用性¹⁵⁾などの報告もあります。

このように人參養榮湯は、一剤でフレイルの多彩な病態に対応できる可能性があると思っています。



人參養榮湯の多彩な効果 — 薬理試験成績から —

加島 人參養榮湯の多彩な作用をまとめていただきましたが、基礎の面でも多くの報告がありますね。

乾 私たちは、人參養榮湯は大腸がんモデルにおいて低下した摂食量を増加させ、生命予後を明らかに改善すること

を確認しています。その作用機序の一つとしてグレリンが注目されています。グレリンは食欲亢進やGH・IGF-1の分泌亢進等の多彩な作用を有し、フレイルに対して直接的に作用するペプチドですが、われわれは人參養榮湯の食欲亢進作用がグレリンを介している可能性を示唆する研究結果を集積しつつあります。さらに人參の主成分であるギンセノシドには抗疲労作用¹⁶⁾や抑うつ作用¹⁷⁾を有すると報告もあります。

加島 漢方薬の特徴の一つに、同様の効能を有する生薬と組むと、お互いの効果がより発揮されるということがあります。ですから、抗精神作用をもたらす生薬と組むと、人參はより強い抗精神作用を発揮します。疲労・倦怠に伴う抑うつに対しては、漢方薬にしかない独特の抗うつ効果が期待できます。

乾 まさにそれが、多成分系薬剤の特徴でもあると思います。人參養榮湯は、人參、地黄、芍薬、当歸、陳皮、黄耆、桂皮、白朮、甘草、五味子、茯苓、遠志の12生薬で構成されています。そこで、各生薬およびその主成分の薬理作用について、整理してみたいと思います。

人參(ギンセノシド)は、先ほどご紹介したように抗疲労作用¹⁶⁾や抑うつ作用¹⁷⁾のほか、老化促進モデルマウス(SAMP8)の認知機能の改善と、特に5ヵ月齢のSAMP8の老化徴候を改善することが報告されています¹⁸⁾。またギンセノシドは、ADや血管性認知症ラットの記憶や片麻痺スコアを改善することが報告されていますが^{19, 20)}、この機序については、障害を受けた神経の修復や再生による機能の回復が推測されます。ギンセノシドはapoE欠損マウスの動脈硬化の改善や²¹⁾、ギンセノシドの代謝産物であるプロトパナキサトリオールがインスリン抵抗性を改善することなどの報告もあります²²⁾。先ほど、人參養榮湯は摂食量を増やして全身状態を改善する作用を有すると

ご紹介しましたが、ギンセノシドがインスリン抵抗性を改善するということは、たとえば食欲を亢進させ摂食量を増やしても血糖値の上昇をカバーしている可能性があります。

陳皮(ヘスperiジン)は、アミロイドβの添加による神経細胞毒性試験において、用量依存的に神経突起の萎縮と細胞死が回復するというように、神経保護作用を有することが報告されています²³⁾。さらに、ADに対する効果が期待される報告として、老化に伴う脱ミエリン化に対してヘスperiジンはミエリン鞘の再形成を促進するとの報告があります²⁴⁾。また、陳皮には抗不安作用も確認されています²⁵⁾。

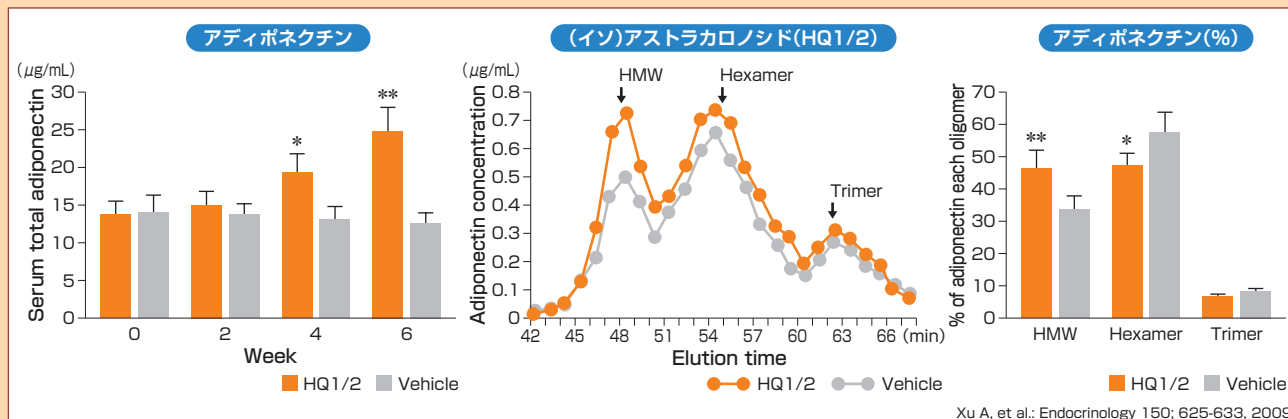
白朮(アトラクチレノリドⅢ)は、酸化ストレスでミトコンドリア機能が低下している状態において、ATP量を回復させて細胞生存率を有意に増加します²⁶⁾。同様に、情動異常を示す嗅球摘出マウスにおいて、うつ様症状の改善と海馬でのATP産生を増加させることで、ミトコンドリア機能を回復し、さらに認知機能を改善します²⁷⁾。

黄耆(アストラカロノシド)をインスリン抵抗性モデル(db/dbマウス)に投与するとアディポネクチンが増加し、特に活性の強い高分子系の増加が顕著です(図5)²⁸⁾。アディポネクチンは動脈硬化の抑制だけでなく、長寿に関わるホルモンとしても注目されていることから、黄耆が耐糖能の改善に加えて寿命の延長をきたす点は、人參養榮湯の作用として特筆すべきことと思います。

加島 われわれ漢方医家にとって、刺激的なお話ばかりです。たとえば、人參と黄耆の関係を考えると、われわれは人參が栄養を与えてエネルギーを補充し、黄耆はそれを動かすというような意味合いで用いますが、黄耆のアディポネクチンに対する作用のお話と非常に密接に関連していると思います。

乾 遠志(テヌイゲニン)は海馬神経幹細胞を増殖分化さ

図5 黄耆はアディポネクチンを増加させインスリン感受性を亢進させる



せることが確認されており、さらに遠志のエタノール抽出エキス (BT-11) の二重盲験試験の結果、BT-11群では4週間後と早期に記憶が改善しますし、8週間後には認知機能検査の改善効果が確認されています (図6)²⁹⁾。

加島 遠志は「精神を目覚めさせる」「意識の清明さを高める」ことを目的に用いることが多いので、抗精神作用を期待する処方において遠志は、神経系のネットワークの賦活化を図るために大変重要な生薬です。

乾 五味子 (シザンドリン) は、骨格筋代謝の重要因子であるPGC-1 α を介して疲労を改善し、運動能力を増大させることが報告されています。フレイルの病態では歩くことが重要ですから、その点でも注目すべきデータです³⁰⁾。

このように人參養榮湯は多彩な作用を有しており、しかも各生薬が相乗的・相加的に作用しています。そして人參養榮湯として、食欲亢進・認知機能改善・抗疲労・意欲向

上、抗うつ・抗不安、骨格筋強化と骨量増加というように超高齢社会におけるフレイルの全体を網羅し、それがアンチエイジングにつながることから、人參養榮湯はいわば『最強の補剤』であり、高齢者医療における基本処方だと思っています (図7)。



基礎疾患とフレイルの治療に 「最強の補剤」—なぜ人參養榮湯か?—

乾 人參養榮湯には高齢者における様々な愁訴に対する効果が期待できると思います。しかも、“こころ”の乱れは末梢に症状として現れますし、末梢に何らかの原因があっても“こころ”の症状が現れますから、そのような状態に対しては、多成分系の漢方薬を応用することの意義があると思います。

特に私は補剤に注目しており、中でも人參養榮湯の可能性に期待しています。ところで、人參養榮湯と似た処方に十全大補湯がありますが、人參養榮湯と十全大補湯をどのように使い分ければよいですか。

加島 補剤の代表的な処方には人參養榮湯の他に補中益気湯、十全大補湯があり、中でも十全大補湯と人參養榮湯はいずれも漢方医学的には気血双補で、地黄が配合されています。ただ、乾先生にご紹介いただいたように人參養榮湯にはより消化機能を高める陳皮や遠志が配合されていることや抗精神作用を有していることから、より心・肺への作用が期待されますが、十全大補湯は速やかに気血を補うために短

図6 遠志抽出液 (BT-11) は成人および高齢者の認知機能を改善する：二重盲検法による検討

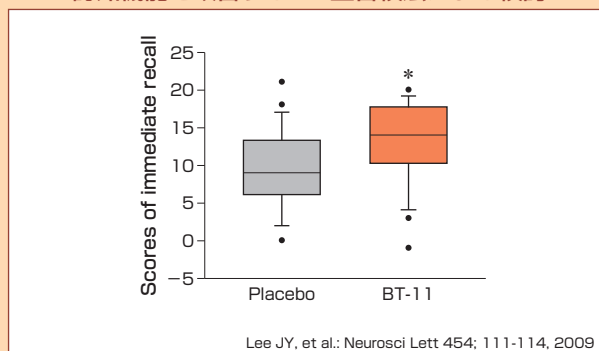
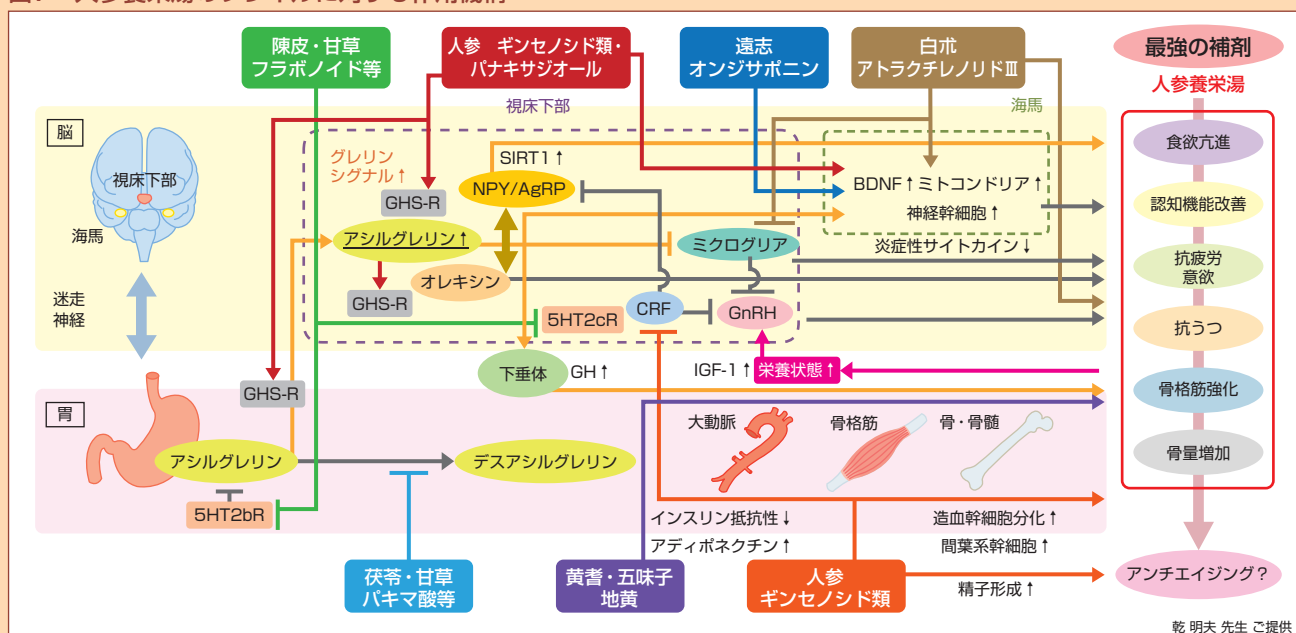


図7 人參養榮湯のフレイルに対する作用機構



期的に用います。さらに、人參養榮湯は老化や消耗に伴う呼吸器症状にも有効ですから、長期の服用に適した処方です。

虚弱性に伴う不安障害や睡眠障害に用いる処方に加味帰脾湯がありますが、人參養榮湯は加味帰脾湯に似た効果も期待できます。たとえば、COPDの患者さんは独特の不安症状を合併する方が多いのですが、そのような方に人參養榮湯を用いることで不安障害が改善されることも経験します。

乾 フレイルが長い経過をたどることを考えると、まだ元気な状態の頃からアンチエイジングを考慮して、人參養榮湯を早い段階から服用しても良いのではないかと思います。この点についてはどのようにお考えですか。

加島 古典的にアンチエイジングに対する漢方薬の使われ方を、中国の皇帝らの処方集で見ると、老年期に人參養榮湯のような処方を“薄く”、つまり低用量を飲み続けます。当時の中国では現在の医療用漢方エキス製剤の10倍量、最低でも4倍量の生薬を使っていたから、われわれが用いている医療用漢方エキス製剤は当時の中国のそれよりも低用量ということになります。伝統的に漢方では、明らかな症状の治療には高用量の短期間処方がセオリーですが、予防的に用いる際には低用量を長期間使用するのがコツといわれています。

その一例として清朝で最も長寿だった乾隆帝[※]は、人參養榮湯に近い気血双補の処方を日常的に服用しながら、日々の症状に応じて少しずつ処方を変えることで体調を維持していたようです。

乾 古代の知恵が結集されて、しかも長年にわたって経過観察されてきたわけですから、たとえ一部の上流階級の症例とはいえ参考になります。六君子湯のような消化器系の処方が同様の使われ方をされたという歴史はあります。

加島 六君子湯のような処方は胃腸障害の治療がメインなので、フレイルに対する効果はその二次的な結果として期待できると思いますが、フレイルに対する直接的な効果は期待できないと思います。ただ、痩せ衰えて消化吸収能力が低下している状態では地黄を受け付けられないことがありますので、六君子湯などで消化吸収能力を高めてから地黄が配合された処方を用います。

乾 現在、健康寿命を延長するさまざまな手段が検討されています。その中でも多くの成分が含まれ、多彩な作用を発揮する人參養榮湯には、フレイルに対する作用だけでなく、アンチエイジングとしての作用も期待できていると思います。

※ 乾隆帝：中国清朝の第6代皇帝、1711年生～1799年没と歴代の皇帝の中で最も長寿（89歳）であったとされる。



まとめ

乾 人參養榮湯の臨床面での作用、そして人參養榮湯を構成している12の生薬それぞれの薬理作用についてご紹介させていただきましたが、加島先生のお話をお伺いしていると、まさにそれらの作用は古典で裏付けられていることを強く認識できました。

加島 加齢に伴って、心身ともに衰えていくわけですが、種々の臓器の老化に人參養榮湯は多方面に有用な処方だということを、乾先生のお話を伺いしながら改めて認識いたしました。日常診療に携わる漢方医家の一人として、各生薬の臨床的な意義を考えながら診療していますが、乾先生からそれらの基礎的なデータを示していただき、まさに私たちが臨床で感じている内容が現代医学で説明される時代が到来したと実感しました。乾先生は人參養榮湯を「最強の補剤」と称されましたが、まさにこれからの高齢者医療の状況を大きく変える処方であると思います。

フレイルの概念とそれに対する人參養榮湯の可能性は、これからの高齢者医療の課題を解決する心強い味方であることが多くのエビデンスからも明らかにされ、さらに臨床応用されていくことは明るい未来を予見するものと思います。

本日はありがとうございました。

【参考文献】

- 1) Fried LP, et al.: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56: M146-156, 2001
- 2) Morley JE, et al.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
- 3) Shimada H, et al.: J Am Med Dir Assoc 14: 518-524, 2013
- 4) 井藤英喜: Diabetes Journal 6(141) Vol.43, No.4, 2015
- 5) 野村昌作: phil漢方 53: 9-11, 2015
- 6) 海堀昌樹 ほか: 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 7) 岩田 郁 ほか: 臨床と研究 72: 746-750, 1995
- 8) 竹村克己: 漢方と最新治療 9: 271-274, 2000
- 9) 林 天明: 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003
- 10) 熊木昇二: Prog Med, 23: 2993-2996, 2003
- 11) 相磯嘉孝 ほか: 新薬と臨牀 56: 2028-2032, 2007
- 12) 工藤千秋 ほか: 新薬と臨牀 64: 1072-1083, 2015
- 13) 柳裕一郎 ほか: WE 10: 7-8, 2005
- 14) 片山一朗 ほか: 西日本皮膚科 70: 516-521, 2008
- 15) 五味淵秀人 ほか: 産科と婦人科 61: 1028-1030, 1994
- 16) 日本薬学会129年会 2009
- 17) 安達浩司 ほか: 補完代替医療学会 2008
- 18) Zhao H, et al.: Brain Res 1256: 111-122, 2009
- 19) Tohda C, et al.: Neuropsychopharmacology 29: 860-868, 2004
- 20) Guizhi Zhang, et al.: J Ethnopharmacol 2008.
- 21) Li J, et al.: Eur J Pharmacol 652: 104-110, 2011
- 22) Han KL, et al.: Biol Pharm Bull 29: 110-113, 2006
- 23) 渡部晋平 ほか: phil漢方 41: 28-29, 2013
- 24) Sato N, et al.: Evid Based Complement Alternat Med 617438, 2011
- 25) 伊東 彩 ほか: phil漢方 46: 26-28, 2014
- 26) 藤田日奈 ほか: phil漢方 59: 25-27, 2016
- 27) 福永浩司 ほか: phil漢方 60: 32-33, 2016
- 28) Xu A, et al.: Endocrinology 150(2): 625-633, 2009
- 29) Lee JY, et al.: Neurosci Lett 454: 111-114, 2009
- 30) Kim YJ: J Med Food 17: 28-35, 2014

十味敗毒湯

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

十味敗毒湯は、江戸時代に華岡青洲が『万病回春』の荊防敗毒散を改良して創方した処方であり、原典とされる『瘍科方笈』では、「癰疽および諸般の瘡腫起りて、増寒壯熱、癰痛する者を治す」、すなわち、化膿性の腫れ物で、発熱悪寒があり、痛みのあるもの、風湿熱による皮疹を目標として使用する漢方薬である。一般用漢方製剤および医療用エキス製剤では、化膿性皮膚疾患・急性皮膚疾患の初期、じんましん、にきび、急性湿疹、皮膚炎、水虫などの適応がある。また、動物用の十味敗毒湯エキス製剤も市販されており、犬の外耳道炎の症状改善の適応がある。

十味敗毒湯の「方剤薬理シリーズ」は発表されていないため、本稿では検索されたすべての十味敗毒湯に関する基礎薬理試験および動物における臨床成績についてまとめる。

なお、十味敗毒湯の製剤は、メーカーによりオウヒとボクソク、ボウフウとハマボウフウとが異なるものがあるため、本稿ではそれらが区別できるように記述しているほか、十味敗毒湯は一般用漢方製剤では散剤としても利用されることから、生薬をエタノール抽出したエキスでの実験も紹介した。

各種アレルギーモデル

丸山ら¹⁾は、アレルギー反応に対する十味敗毒湯の作用を検討した。マウスにシリカゲルに吸着させた卵白アルブミンを0日目、30日目に2回腹腔内投与し、40日目に血清を得た。この血清の希釈液をマウスの両耳に皮内投与して感作し、その2日後に卵白アルブミンと色素を静脈内投与し、受動皮膚アナフィラキシー反応を惹起させた。惹起30分後に耳を切除し、色素漏出量を測定することにより、皮膚炎の症状を評価した。医療用十味敗毒湯エキス原末（以下、JHTとする）（ボクソク、ボウフウ使用）は、ヒト常用量の約1.4および14倍量を感作5日前から翌日まで1日1回および静脈内投与の1時間前の計8回、経口投与した。その結果、JHT低用量群において色素漏出量の有意な抑制が認められたが、高用量群では差は認められなかった。一方、マウスに卵白アルブミンと水酸化アルミニウムゲルを0日目、22日目に腹腔内投与し、この間、JHTを1日1回、同用量で経口投与しながら飼育、30日目に採血し、IgGおよびIgE抗体濃度を測定したところ、JHT投与群はいずれの用量群においても対照群と比較して差は認められなかった。以上のことから、十味敗毒湯は抗原に対する抗体産生には作用せずに、IgE抗体産生後の即時型アレルギー反応が起こる段階で抗アレルギー作用を示し、その作用には至適用量があることが示された。

Tanakaら²⁾は、受動皮膚アナフィラキシー反応による皮膚炎モデルに対する十味敗毒湯加連翹の作用を検討した。ラットに卵白アルブミンを水酸化アルミニウムゲルで懸濁

させたものを2日ごとに3回筋肉内投与し、百日咳ワクチンを初日に腹腔内投与して感作させ、8日目に血清を得た。この血清を希釈したものを別のラットの背部に皮内投与し、その2日後に卵白アルブミンと色素を静脈内投与して30分後に皮膚を採取し、色素漏出量を測定することにより皮膚炎の症状を評価した。生薬から調製した十味敗毒湯加連翹エキス（オウヒ、ボウフウ使用）は、ヒト常用量の約20倍量を卵白アルブミン静脈内投与の30分前に単回経口投与し、その結果、有意な抑制作用が認められた。このことから、十味敗毒湯加連翹には即時型アレルギー反応を抑制する作用があることが示された。

Tsunematsuら³⁾は、ハプテンを用いたアレルギーモデルに対する十味敗毒湯の作用を検討した。マウスに抗ジニトロフェニル（DNP）モノクローナルIgE抗体を静脈内投与し、その24時間後に両耳の両面に2,4-ジニトロフルオロベンゼン（DNFB）を塗布して、アレルギー反応を惹起させた。JHT（ボクソク、ボウフウ使用、エキス原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の約1.4、4、14倍量、製剤なら約0.7、2、7倍量）は、反応を惹起させる1時間前に単回経口投与した。惹起後の耳の肥厚は、JHT投与群では中用量投与群においてのみ1時間後に有意に増加し、高用量群においてのみ24時間後に有意に抑制された。このことから、十味敗毒湯は即時型アレルギー反応を悪化させる傾向がある一方で、遅延型反応を抑制する作用があることが示された。

Noseら⁴⁾は、遅延型アレルギーによる皮膚炎に対する十味敗毒湯の作用を検討した。塩化ピクリルをマウスの剃毛した腹部に塗布、またはヒツジ赤血球をマウスの左足趾に皮内投与することにより、それぞれ感作させ、その6日後に両耳の両面に塩化ピクリルを塗布、または右足趾に再度ヒツジ赤血球を皮内投与することにより、それぞれ遅延型過敏反応を惹起させた。生薬から調製した十味敗毒湯エキス（ボクソク、ボウフウを使用）を感作当日からヒト常用量の約1、5、10倍量の用量で1日1回7日間連続投与した。耳の厚さを反応の惹起直前とその24時間後に測定したところ、塩化ピクリルで感作したときには10倍量投与群で、ヒツジ赤血球で感作したときには5倍量投与群で、それぞれ有意な過敏反応の抑制が認められた。また、塩化ピクリルで感作したマウスにおいて、十味敗毒湯エキスを感作後からヒト10倍量で1日1回3日間のみ経口投与したとき遅延型過敏反応は有意に抑制されたが、同用量で反応を惹起する3日前から1日1回経口投与したときには抑制は認められなかった。一方、ウシ型結核死菌をフロイント不完全アジュバントに懸濁させたものをマウスの背部皮下組織に接種することにより感作させ、その2週間後に右足趾に結核死菌精製タンパク質を皮内投与して誘導した遅延型過敏反応に対しては、十味敗毒湯エキスを2週間連続投与しても有意な改

善は認められなかった。以上のことから、十味敗毒湯は遅延型アレルギー反応において導入期のみ有効性を示すことが推測された。

アクネ死菌接種による皮膚炎モデル

Matsumotoら⁵⁾は、アクネ死菌を接種したラットでの皮膚炎症状に対する十味敗毒湯の作用を検討した。熱処理したアクネ死菌懸濁液をラットの両耳に皮内投与して皮膚炎を惹起した。JHT(ボクソク、ボウフウ使用、ヒト常用量の約7倍量)を、菌接種の1時間前と6時間後にそれぞれ経口投与した。耳の厚さを菌接種直前と24時間後に測定したところ、対照群でみられた皮膚の肥厚はJHT投与群で有意に減弱していた。

Sekiguchiら⁶⁾は、同モデルにおいて、JHT(ボクソク、ボウフウ使用)を菌接種の1時間前と、6、24時間後、2、3、4、5、6日後にそれぞれ経口投与(1日目はヒト常用量の約1.4、7、14、29倍量、2日目以降は約7、14、29倍量)し、耳の厚さを菌接種直前と2、24時間後とそれ以降は1日おきに測定したところ、皮膚の肥厚は1日目ヒト常用量の1.4倍量投与群では接種2時間後から有意な変化は認められなかったが、7倍量からは有意な抑制が認められた。接種後24時間後の耳組織の免疫組織学的評価では、正常群と比較して対照群では増加していたマクロファージが、JHTヒト常用量の7倍量投与群ではさらに有意に増加していた。また、耳組織をホモジナイズしてケモカインCINC-1とMCP-1の量を測定したところ、正常群と比較して対照群ではそれぞれ有意に増加していたが、それらは十味敗毒湯投与により抑制されなかった。以上のことから、十味敗毒湯はアクネ菌による皮膚炎を、マクロファージの貪食能を促進することにより改善させる作用があることが推測された。

千葉ら⁷⁾は、アクネ死菌をマウス皮内に接種して感作、4週間後の背部右側に再度接種し、皮膚炎を惹起した。その24時間後に腫脹を認めた個体に対して、JHT(オウヒ、ボウフウ使用)を、ヒト常用量の約4、8、15倍量を1日1回、週6回で13日間、強制経口投与した。その間、腫脹部の高さをマイクロキャリパーを使用して2日ごとに測定したところ、用量依存的な減少が認められ、高用量投与群において7日目より有意差が認められた。投与開始13日目の腫脹部の赤みを分光色差計で測定したところ、用量依存的な改善が認められ、高用量投与群において有意差が認められた。屠殺後に、接種部の皮膚組織標本作製し、好中球マーカーであるLy6g/6cで免疫染色したところ、表皮組織中の陽性細胞数の用量依存的な減少を認め、高用量投与群において有意差が認められた。以上のことから、十味敗毒湯には好中球が絡む持続的な炎症と組織障害を緩和する作用があることが示唆された。

その他皮膚炎モデル

松原ら⁸⁾は、ホルボールエステルによる急性皮膚炎モデルに対する十味敗毒湯の作用を検討した。マウスの両耳両面にホルボールエステルを塗布し、JHT(ボクソク、ボウフウ使用)をその直後からヒト常用量の約7、14、29倍量を経口投与した。耳の厚さを塗布前と6時間後に測定し、その比較により耳介腫脹率を評価したところ、対照群で認め

られた腫脹率の増加は、JHT投与により改善され、全投与群において有意差が認められた。以上のことから、十味敗毒湯は化学的刺激による急性皮膚疾患に対しても有効性を示すことが推測された。

市川ら⁹⁾は、慢性皮膚刺激による皮膚病モデルに対する十味敗毒湯の作用を検討した。ビーグル犬の左右頸部に1日1回21日間、オレイン酸を塗布した。塗布前7日間と塗布期間中、動物用十味敗毒湯エキス製剤(オウヒ、ハマボウフウ使用)を、ヒト常用量の約0.6倍量で、1日2回経口投与しながら飼育した。オレイン酸塗布部位の肉眼的観察では、対照群で認められた発赤、痂皮のスコアが、発赤では塗布後14日目、痂皮では10日目から十味敗毒湯エキス投与群で有意に改善が認められた。生検では、有棘細胞増生、毛包拡張、皮脂腺細胞過形成において、十味敗毒湯エキス投与群で有意な改善が認められた。以上のことから、十味敗毒湯は慢性刺激に対する異常な増殖性変化、面皰形成を抑制する作用があることが推測された。

大腸炎モデル

Sreedharら¹⁰⁾は、急性大腸炎マウスモデルで十味敗毒湯の作用を検討した。デキストラン硫酸ナトリウムをマウスに飲水として投与しながら8日間飼育することにより、急性大腸炎を発症させた。JHT(ボクソク、ボウフウ使用)をヒト常用量の約14倍量で、5日目から1日1回3日間、連続投与した。マウスの体重、便の固さ、血便、直腸からの出血からなる疾病スコアは、対照群では経時的に悪化していったが、JHT投与開始後からは有意に減少した。屠殺時の体重と大腸の長さは、正常群と比較して対照群ではそれぞれ有意に減少していたが、JHT投与群ではそれぞれ有意に回復していた。大腸の組織学的観察では、対照群で増加が観察されたマスト細胞の脱顆粒と、小胞体ストレスの指標であるGRP78、アポトーシスのマーカーである活性化カスパーゼ3の発現が、JHT投与群でそれぞれ抑制されている傾向が見られた。大腸組織をホモジナイズしてタンパク発現量を測定したところ、正常群と比較して対照群では変化していなかった酸化ストレスのマーカーであるp67phox、炎症のマーカーである終末糖化産物受容体の発現量、正常群と比較して対照群では有意に増加していた炎症のマーカーであるインターロイキン 1β 、インターロイキン $2R\alpha$ と結合組織成長因子、アポトーシスのマーカーであるカスパーゼ12、活性化カスパーゼ3と7の発現量が、JHT投与群でそれぞれ有意に減少していた。以上のことから、十味敗毒湯は急性大腸炎を抗炎症作用とアポトーシス抑制作用により改善させることが示唆された。

利胆作用

佐々木ら¹¹⁾は十味敗毒湯の利胆作用を検討した。ウレタン麻酔下のラットを開腹して胆管にチューブを挿入して固定した。手術の30分後に、生薬から調製した十味敗毒湯(構成生薬の記載なし)熱水抽出エキスまたはメタノール抽出エキスを調製し、それぞれヒト常用量の約6倍量を十二指腸に直接投与し、その0~120分、120~240分後の胆汁を採取した。胆汁量は、十味敗毒湯熱水抽出エキス投与群では有意な変化は認められなかったが、メタノール抽出エキス

投与群では対照群と比較して0～120分後の胆汁量が有意に増加していた。メタノールエキス投与群の胆汁では、対照群と比較してコレステロール、リン脂質の各濃度が有意に低下し、Na、K濃度は有意に増加していたが、胆汁酸、総ビリルビン濃度には変化は認められなかった。それらの濃度から算出される結石形成指数は、十味敗毒湯メタノールエキス投与前の胆汁と比較して投与後で有意に減少した。このことから、十味敗毒湯(散)には利胆作用があることが明らかになった。

イヌでの臨床成績

小方ら¹²⁾は痒みを伴う飼育犬に対する十味敗毒湯の作用を検討した。寄生虫または細菌性などが否定された痒みを伴う飼育犬に対して、JHTの製剤(ボクソク、ボウフウ使用)をヒト常用量の約0.5倍(11例)、1倍(21例)、2倍(10例)量で1日2回、4週間投与した(対照群なし)。その結果、

JHT中用量投与群で「痒み」「紅斑」および「脱毛」の所見において有意な改善が認められた。副作用は、各投与量群で1例ずつ、下痢、嘔吐と発熱がみられたが、投与中止により消失した。以上のことから、十味敗毒湯は犬の痒みを伴う皮膚炎に対して有効であることが推測された。

内野ら¹³⁾は、外耳道炎と診断された飼育犬に対する十味敗毒湯の作用を検討した。外耳道炎と診断された飼育犬に対して、動物用十味敗毒湯エキス製剤(オウヒ、ハマボウフウ使用)を症状に応じてヒト常用量の約0.14または0.29倍を、14～28日間、1日2回経口投与した。その結果、対照群での有効率と比較して、外耳道炎症状スコアは両投与量群ともに有意な改善が認められたが、両群の間での差は認められなかった。内野らはその後も追跡試験を行い、2004年¹⁴⁾には235例、2007年¹⁵⁾には600例の外耳道炎と診断された飼育犬に対する有効性を評価し、いずれも有用性、安全性を認める報告をしている。以上のことから、十味敗毒湯は外耳道炎に対する有用性が期待できると考えられた。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
各種アレルギーモデル	丸山ら ¹⁾	BALB/cマウス(♀) (7～8週齢、n = 5～8)	JHT 0.1g/kg/日 経口投与(8、29日間)	色素漏出量(↓) IgG、IgE抗体産生(ー)
	Tanakaら ²⁾	SDラット(♂) (250g、n = 3)	十味敗毒湯加連翹エキス 2.7g/kg単回経口投与	色素漏出量(↓)
	Tsunematsuら ³⁾	BALB/cマウス(♀) (9～10週齢、n = 8)	JHT原末or製剤 0.3、1.0g/kg単回経口投与	耳の肥厚 1時間後：0.3g/kgのみ(↑) 24時間後：1.0g/kgのみ(↓)
	Noseら ⁴⁾	BALB/cマウス(♀) (7週齢、n = 6)	十味敗毒湯エキス 0.8g/kg/日 経口投与(3日間)	耳の肥厚 塩化ビクリル感作後投与(↓) 反応惹起前投与(ー)
アクネ死菌接種モデル	Matsumotoら ⁵⁾	SDラット(♂) (7～8週齢、n = 5)	JHT 0.5 g/kg 2回経口投与	耳の肥厚(↓)
	Sekiguchiら ⁶⁾	SDラット(♂) (7～8週齢、n = 6～10)	JHT 0.5g/kg/日 経口投与(6日間)	耳組織中マクロファージ(↑) ケモカインCINC-1、MCP-1(ー)
	千葉ら ⁷⁾	HR-1マウス(♀) (7週齢、n = 8)	JHT 1.2g/kg/日 経口投与(13日間)	腫脹部の高さや赤み、腫脹部好中球数(↓)
その他皮膚炎モデル	松原ら ⁸⁾	ICRマウス(♂) (5週齢、n = 7)	JHT 0.5、1.0、2.0g/kg 単回経口投与	耳介腫脹率(↓)
	市川ら ⁹⁾	ビーグル犬(♂) (10～12ヵ月齢、n = 5×2カ所)	動物用エキス製剤 0.042g/kg/日(28日間)	発赤、痂皮スコア(↓) 有棘細胞増生、毛包拡張、皮脂腺細胞過形成(↓)
大腸炎モデル	Sreedharら ¹⁰⁾	C57BL/6マウス(♀) (週齢不明、n = 6)	JHT 1.0g/kg/日 経口投与(3日間)	大腸炎疾病スコア、マスト細胞の脱顆粒(↓) 小胞体ストレス、酸化ストレス、炎症、 アポトーシスの各指標タンパク発現量(↓)
利胆作用	佐々木ら ¹¹⁾	wistarラット(♂) (7週齢、n = 5、8)	メタノール抽出エキス 1.0g/kg強制投与	胆汁量、胆汁中NaとK(↑) 胆汁中コレステロールとリン脂質、結石形成指数(↓)
動物臨床試験	小方ら ¹²⁾	痒みを伴う飼育犬 (n = 42)	JHT製剤 0.15g/kg/日 経口投与(4週間)	痒み、紅斑、脱毛(↓)
	内野ら ¹³⁾	外耳道炎の飼育犬 (79.8±51ヵ月齢、n = 136)	動物用エキス製剤 1、2錠/10kg/日経口投与 (2～4週間) エキス量=0.106g/錠	外耳道炎症状スコア(↓) 投与量で効果に差は無し
	内野ら ^{14、15)}	外耳道炎の飼育犬 14)80.4±43.2ヵ月齢、n = 235 15)80.8±44.4ヵ月齢、n = 600	動物用エキス製剤 1錠/10kg/日経口投与 (2～4週間) エキス量=0.106g/錠	外耳道炎の所見：痒痒感、発赤、腫脹、圧痛など(↓)

【参考文献】

- 丸山博文 ほか：十味敗毒湯(TJ-6)および紫胡清肝湯(TJ-80)の抗アレルギー作用。薬理と治療 23: 2257-2261, 1995
- Tanaka S, et al.: Volatile antiallergic principles from a traditional herbal prescription of Kampo medicine. Phytother Res 10: 238-241, 1996
- Tsunematsu M, et al.: Effect of Chinese herbal medicine, Sho-fu-san, on IgE antibody-mediated biphasic cutaneous reaction in mice. J Trad Med 13: 66-72, 1996
- Nose M, et al.: Comparison of immunopharmacological actions of 8 kinds of kampo-hozais clinically used in atopic dermatitis on delayed-type hypersensitivity in mice. Biol Pharm Bull 22: 48-54, 1999
- Matsumoto T, et al.: Plasma pharmacokinetics of polyphenols in a traditional Japanese medicine, Jumihaikokuto, which suppresses *Propionibacterium acnes*-induced dermatitis in rats. Molecules 20: 18031-18046, 2015
- Sekiguchi K, et al.: Suppression of *Propionibacterium acnes*-induced dermatitis by a traditional Japanese medicine, Jumihaikokuto, modifying macrophage functions. eCAM. 2015: 439258, 2015
- 千葉雅幹 ほか： *Propionibacterium acnes*に対する好中球の炎症応答に与える十味敗毒湯(桜皮処方)の効果。医学と薬学 73: 1265-1273, 2016
- 松原陽佑 ほか：急性皮膚炎動物モデルにおける十味敗毒湯の皮膚炎抑制作用。薬理と治療 43: 791-798, 2015
- 市川敦子 ほか：イヌ皮膚病モデルを用いたKR-2008(十味敗毒湯エキス錠)の効果。小動物臨床 16: 13-20, 1997
- Sreedhar R, et al.: Jumihaikokuto effectively inhibits colon inflammation and apoptosis in mice with acute colitis. Int Immunopharmacol 29: 957-963, 2015
- 佐々木俊信 ほか：各種漢方方剤メタノールエキスの利胆作用。薬学雑誌 109: 487-495, 1989
- 小方宗次 ほか：犬の痒みを伴う皮膚炎に対するTKD-6(十味敗毒湯)の臨床応用。獣医東洋医学研究会誌 4: 26-49, 1998
- 内野富弥 ほか：小動物における漢方療法の研究 動物用十味敗毒湯エキス錠シンプの犬の外耳道炎に対する臨床試験。小動物臨床 19: 35-48, 2000
- 内野富弥 ほか：小動物における漢方療法の研究 犬の外耳道炎治療薬「動物用十味敗毒湯エキス錠シンプ」の市販後における品質、有効性および安全性に関する調査。小動物臨床 23: 97-106, 2004
- 内野富弥 ほか：犬の外耳道炎治療薬「動物用十味敗毒湯エキス錠シンプ」の市販後における品質、有効性および安全性について外耳道炎600例の調査成績。小動物臨床 26: 495-501, 2007

【文献レビュー】

掌蹠膿疱症の疾患活動性に対する 十味敗毒湯の臨床効果

原著論文 M. Mizawa, et al.: Jumihaidokuto (Shi-Wei-Ba-Du-Tang), a Kampo Formula, Decreases the Disease Activity of Palmoplantar Pustulosis. Dermatology Research and Practice Vol. 2016: Article ID 4060673, 4 pages, 2016

富山大学大学院 医学薬学研究部 皮膚科学(富山県)
三澤 恵、牧野 輝彦、井波 智恵子、清水 忠道

掌蹠膿疱症 (PPP: Palmoplantar Pustulosis) 患者 (n=10) に対し、既存の処方薬に加え、十味敗毒湯 (KB-6; 6.0g/日) を4~8週間投与した。結果、掌蹠膿疱症の面積・重症度指数 (PPPASI) が十味敗毒湯投与後に減少した (p<0.05)。十味敗毒湯はPPP患者における有用な治療選択肢になると考えられる。

Keywords 掌蹠膿疱症、十味敗毒湯、漢方薬、PPPASI、桜皮

はじめに

掌蹠膿疱症 (PPP) は、手のひらや足の裏に紅斑・落屑を伴い無菌性表皮内膿疱を特徴とする慢性皮膚疾患である¹⁾。PPPは日本では比較的一般的な皮膚疾患であるが、PPPの明確な病因は不明である。PPP患者に対する標準治療は、外用ステロイド薬、活性型ビタミンD₃外用薬、経口シクロスポリンA製剤、PUVA療法、ナローバンドUVB療法である。しかし臨床では、これらの治療に抵抗性を示すPPPを多く経験する。漢方薬の黄連解毒湯、溫清飲、桂枝茯苓丸等はPPPに対し有効であることが報告されている²⁾。

十味敗毒湯は10種類の生薬 (桔梗、柴胡、川芎、茯苓、独活、防風、甘草、荊芥、生姜、桜皮) から構成される伝統的な漢方薬である。十味敗毒湯は、湿疹、白癬および尋常性痤瘡などの皮膚疾患を有する患者に投与される³⁾。

本研究では、PPP患者に対する十味敗毒湯の臨床効果を検討した。

対象および方法

【対 象】 本研究は10例のPPP患者 (男性4例、女性6例; 年齢59~77歳; 平均年齢66.0歳) を対象とした。PPPの診断は、皮膚科専門医が臨床所見に基づいて実施した。患者は、他の合併症を有していなかった。

【研究デザイン】 研究は、前向きオープントライアル試験として実施した。PPP患者に、外用ステロイド薬や経口抗ヒスタミン薬 (表) 等の投与中の薬剤に加え、4~8週間、1日2回、食事の前に十味敗毒湯 (KB-6; 6.0g/日) を投与

した。臨床評価は、0週および4~8週で行った。この研究は、富山大学の人を対象とする倫理審査委員会 (承認番号: 25~95) によって承認されており、すべての患者に対し、書面によるインフォームドコンセントを実施した。

【疾患活動性の評価】 PPPの疾患の重症度は、掌蹠膿疱症の面積・重症度指数 (PPPASI) を用いて評価した。PPPASIスコアは、面積は0~6のスケール、紅斑 (E)、膿疱 (I) および落屑 (D) は、0~4のスケールで評価し、次の式から算出した。

PPPASIスコア = (E+I+D) × 面積 × 0.2 (右手のひら) + (E+I+D) × 面積 × 0.2 (左手のひら) + (E+I+D) × 面積 × 0.3 (右足裏) + (E+I+D) × 面積 × 0.3 (左足裏)

PPPASIスコアは合計点0 (疾患なし) から72 (最重症の掌蹠膿疱症) の範囲となる。

また十味敗毒湯投与前後でのPPPASIスコアの変化 (%)

表 十味敗毒湯投与患者の背景および臨床症状の評価

症例	年齢 (歳)	性別	併用薬 (全例、外用ステロイド薬を併用)	投与週	PPPASI		
					投与前	投与後	改善率 (%)
1	59	女	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	6	31	24.2	21.9
2	61	女	外用ビタミンD ₃	6	6.2	3.6	41.9
3	66	男	外用ビタミンD ₃	8	7.2	5.4	25
4	73	女	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	4	4.8	2.8	41.7
5	66	女	外用ビタミンD ₃	8	7.8	4.4	43.6
6	63	男	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	8	14.8	8.8	40.5
7	63	男	経口抗ヒスタミン薬	4	8	1.2	85
8	77	男	経口ビタミンH	8	1.2	1.2	0
9	70	女	経口ビタミンH	5	0.4	0.4	0
10	59	女	経口抗ヒスタミン薬、経口ビタミンH	4	2	2.6	-30

も評価した。

【統計分析】 データは平均±標準偏差として示した。すべての統計分析は、対応のあるt検定を用いた。p値0.05未満を統計的に有意であるとみなした。

結 果

十味敗毒湯を投与したPPP患者の10例中7例で、PPPASI改善率20%以上の改善がみられた(表)。ほとんどの患者で、手のひらや足の裏の膿疱の数が著しく減少した(図1-a)。また、一部の患者では角化病変が消失した(図1-b)。

平均PPPASIスコアは、十味敗毒湯投与前は 8.34 ± 9.00 だった。十味敗毒湯投与4~8週間後、平均PPPASIは 5.46 ± 7.02 と投与前と比較し有意に減少した($p < 0.01$; 図2)。試験期間中、有害事象は認められなかった。

考 察

漢方薬はしばしばPPPの治療薬として使用されており、標準的な治療に抵抗性を示すPPPにも有効であることが知られている。例えば、黄連解毒湯は、PPPの紅斑性病変に有効であり、温清飲や桂枝茯苓丸は、PPPの角化病変を改善することが報告されている²⁾。さらに筆者らは、これまでに十味敗毒湯の投与により膿疱性病変の著明な改善が得られたPPPの症例を報告している⁴⁾。本研究は、十味敗毒湯がPPPASIにおいてPPPの疾患活動性を有意に低下させることを実証した。

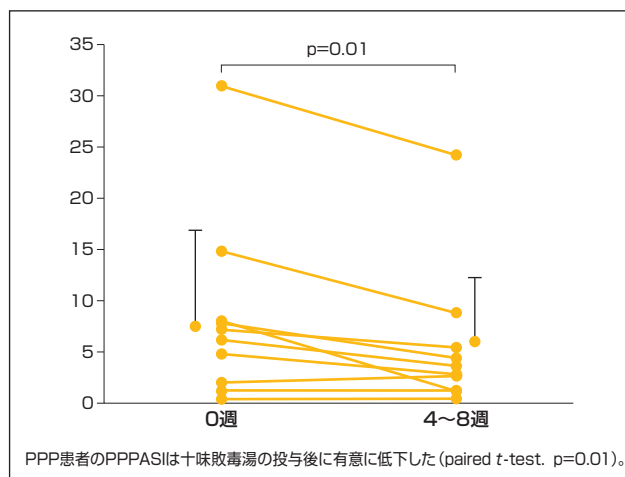
PPPに漢方治療を行った国外での報告はこれまでないが、国内では2つの臨床試験が報告されている。一報は、十味敗毒湯の治療はPPP患者の64.9%に有効であることを報告⁵⁾、もう一報は12週間十味敗毒湯を投与しPPP患者の49.9%が軽度以上の改善がみられたことを報告している⁶⁾。これらの報告は、本研究の結果を支持するものであると考える。一方、本研究では3例の患者は、PPPASIスコアの改善を示さなかった。これは十味敗毒湯投与前のPPPASIスコアが3例の患者では他と比較して非常に低かったためと考えられる。また十味敗毒湯は偽アルドステロン症やミオパシー等の副作用を有することが知られているが、本試験中、全ての患者において有害事象はみられなかった。

十味敗毒湯は10種類の生薬で構成されている。このうち、柴胡と甘草は、抗化膿作用および抗炎症作用を有している。さらに桔梗には排膿作用があることも知られる⁷⁾。本研究で使用した十味敗毒湯には桜皮が含まれている。桜皮は、抗化膿、抗炎症、排膿作用など、柴胡や甘草に似た効果を持つ。さらに最近の研究では、桜皮の抽出物は、エス

図1 症例写真



図2 PPPASIスコア



トロゲン様作用を有することが報告されている⁸⁾。エストロゲンはアンドロゲンに拮抗作用を示すため、桜皮はエストロゲンと同様の機能を介し、皮脂の分泌を減少させることができる。これが尋常性痤瘡への十味敗毒湯の作用と推定されている。

PPPの症状の改善には柴胡、甘草、桜皮のもつ抗化膿、抗炎症、排膿作用が寄与しているのかもしれない。

【参考文献】

- 1) M. Uehara, et al.: The morphogenesis of pustulosis palmaris et plantaris. Archives of Dermatology 109: 518-520, 1974
- 2) 荒浪暁彦: 漢方療法 (治療にてこずる皮膚疾患). 掌蹠膿疱症. 皮膚科の臨床 52: 1533-1536, 2010
- 3) 諸橋正昭: 皮膚疾患と漢方薬. 皮膚科の臨床 37: 11-19, 1995
- 4) 山腰高子 ほか: 掌蹠膿疱症の漢方併用療法. J Visual Dermatol 11: 1076-1078, 2012
- 5) 二宮文乃: 掌蹠膿疱症の治療. 東洋医学 2: 3-11, 1986
- 6) 金内日出男: 尋常性乾癬と掌蹠膿疱症に対する温清飲と十味敗毒湯の有効性. 漢方と最新治療 5: 69-74, 1996
- 7) 乃木田俊辰: 炎症性皮疹を伴う尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯内服とアダパレンゲル0.1%外用の併用療法の検討. 医学と薬学 67: 251-256, 2012
- 8) 遠野弘美 ほか: 桜皮及び桜皮成分のエストロゲン受容体β結合能の評価. 薬学雑誌 130: 989-997, 2010

疼痛に対する八味丸の臨床応用

吉祥寺中医クリニック(東京都) 長瀬 眞彦

腎陽虚に対して用いられる代表的な方剤である八味丸は、古典にも腰痛や下肢の麻痺などに用いるとあり、実際にそのような報告も多くみられる。八味丸が腰痛や下肢痛において、痛みのスケールのスコアを改善した症例を示し、八味丸の疼痛に対する可能性を検討した。

Keywords 八味丸、丸剤、疼痛、腎陽虚

緒言

八味丸は腎陽虚に対して用いられる代表的な方剤である。東洋医学的には腎とは成長・発育・生殖能に関連する機能や水分代謝を維持する機能を司っている臓のことであり、この腎の機能が衰えた病態が腎虚である。さらにそこに寒冷症状を伴ったものが腎陽虚とされる¹⁾。

八味丸の出典は『金匱要略』であり、その中の血痺虚勞病篇の付方に、「虚勞、腰痛、小腹拘急し、小便利せざる者は、八味腎気丸之を主る」と記載されており、また中風歴節病篇には、「崔氏八味丸は、脚氣上つて小腹に入り、不仁するを治す」とあるように²⁾、腰痛や下肢の麻痺などに用いられ、実際そのような報告も多くみられる。

尚、『金匱要略』には「八味地黄丸」という名称ではなく、「崔氏八味丸」、「八味腎気丸」、「腎気丸」の3種類の名前で記載されている²⁾。今回、八味丸が疼痛に有効であった症例を提示し、考察と共に八味丸が持つ可能性を探る。

症例1 59歳、女性

【主訴】 腰痛

【現病歴】 X年8月より上記症状がある。「体を動かす時に生じる腰痛であり、右臀部が一番痛い。布団から起きて立ちあがるまでに数分を要することもある。台所に立ち続けると姿勢が固まったようになり、上下左右の動きがスムーズにいかない。痛くなったのは前日にストレッチをやりすぎたからかもしれない」とのこと。整形外科を受診し筋筋膜性腰痛と診断され鎮痛剤等で加療中であるが改善しないため、当院受診。高血圧で治療も受けている。また、疲れてくると口唇ヘルペスが出やすいとのこと。

【既往歴】 36歳、妊娠中毒症。慢性腎炎。**【所見】** 舌：やや紅。脈：両尺脈が虚。**【経過】** 初診時の疼痛のVAS(Visual Analogue Scale)

は8/10、冷え(足首、手首、首)のVASは3/10であった。主訴と所見から、腎陽虚と弁証し、ウチダの八味丸Mを60丸/日、分3毎食後内服で開始。疼痛が強いため、短期的に鍼灸治療も併用した。2日後には、疼痛がやや軽減傾向になった。10日後「日に日に症状改善している」。15日後「痛み軽減した」28日後「だいぶ良い」とのことで、28日後の疼痛のVASは1/10、と改善した。しかしながら冷え(足首、手首、首)のVASは3/10と改善は見られなかった。

症例2 77歳、女性

【主訴】 左足関節痛

【現病歴】 以前から、左足首が立ち上がる時や歩き始めに痛み、歩くと改善する。左足首のX-Pでは、加齢性的変化を指摘されているのみである。腰部脊柱管狭窄症もある。また、非結核性抗酸菌症でリファンピシンなど内服中である。

【既往歴】 40歳、関節リウマチ。**【所見】** 舌、やや紅。脈、両尺脈が虚。

【経過】 腎陽虚と弁証し、ウチダの八味丸Mを60丸/日、分3毎食後内服で開始。疼痛が強いため、短期的に鍼灸治療も併用した。初診時の疼痛のVASは9/10、冷え(足)のVASは6/10であった。経時的に症状は軽快したものの、28日後の疼痛のVASは8/10、冷え(足)のVASは5/10とごく軽度の改善であった。

考察

八味丸は、六味丸(出典：小児薬証直訣)に附子、桂枝を加えた処方である。六味丸は、地黄・山茱萸・山薬でそれぞれ腎・肝・脾を補い、沢瀉・牡丹皮・茯苓でそれぞれ腎・肝・脾を瀉し、結果として補腎するという非常にバランスの取れた方剤である³⁾。それに加えられた附子と桂枝は中

薬学ではそれぞれ、温裏祛寒薬・辛温解表薬に分類され、表裏を温める作用が期待されている(図1)。中でも附子は、陽虚の衰弱や風寒湿による痺痛によく使用される⁴⁾(図2)。よって腎陽虚に対して用いられる代表方剤であり、黄帝内経素問 脈要精微論篇 第十七には「腰者腎之府。轉搖不能、腎將憊矣(腰は腎の府であり、腎が疲労すると腰を動かすことが出来なくなる)」とあるため⁵⁾、これを根拠に腰痛を主とする疼痛性疾患に用いられることが多い⁶⁾。実際にいくつかの臨床報告がある。林らは、八味地黄丸の腰部脊柱管狭窄症に対する有効性と安全性を準ランダム化比較試験で行っており、腰椎X線像で脊柱管に狭窄を認め、坐骨神経またはその枝の圧痛・放散痛・神経圧迫に起因する症状が確認できた脊柱管狭窄症患者27名に対して、治療群の19名に八味地黄丸エキス顆粒7.5g/日を、8週間内服させたところ、脊柱管狭窄症の自覚症状の改善に有効であったが、客観的評価法では改善を認めないという結果を得ている⁷⁾。

また嶋田らの研究では、八味地黄丸の証と考えられ、四肢や腰の痛み・脱力感・しびれ・冷感を有する患者を対象にして、八味地黄丸の効果並びにその適応病態の解析を試みており、ウチダの八味丸M、60丸/分3を4週間投与した結果、対象症例に神経難病が比較的多く含まれ、しかも4週間投与という比較的短期間の検討にもかかわらず、全般改善度で軽度改善以上の改善率が55.9%を占めていたと報告されている⁸⁾。林らの報告もそうであるが、漢方治療では自覚症状が改善しても他覚的所見は変化がみられないことが傾向としてあるため、今回VASで八味丸の効果を評価した。疼痛が強く短期的に鍼灸治療を併用した症例ではあるが、4週間後の疼痛VASは症例1、2ともに改善しており、八味丸の効果であったと考えられる。冷えのVAS改善は症例2のみに認められているが、症例1では疼痛は改善傾向にあるため、今回は4週間という比較的短期間で効果をみたが、もう少し内服を継続したら冷えも改善する可能性は否定できない。金匱要略には、八味丸は乾地黄をはじめ八種の生薬を粉末にして蜂蜜を練り込んで丸剤にし、酒で服用するように指示がある²⁾。また、香月牛山の『牛山方考』には、「仲景八味丸料は、腎間の火水がともに虚し、諸々の虚損、消渴、大・小便に異常のある病で虚に属するものを治す妙剤である。湯液としたり、鍊薬としたり、蜜丸とするなど、証にしたがって用いる。丸は酒または白湯で下し、急症には煎湯を用い、緩症(緩やかな症状)には鍊薬にして用いる。薬が胸に泥むものには丸薬を姜湯で服ませる。」などと記載されている⁹⁾。これより、慢性期の症状(疼痛なども)や胃腸が虚弱な者には丸薬がより適

図1 八味丸の構成生薬

構成生薬	働 き	
地 黄	補腎陰	三補
山茱萸	補肝陰	
山 藥	補 脾	
沢 瀉	瀉腎水	三瀉
牡丹皮	瀉肝火	
茯 苓	瀉脾水	
桂 枝	通 陽	
附 子	補腎(温裏)	

図2 附子を使用する病態

- 陽虚の衰弱(下半身の冷感、腰や膝がだるく無気力、冷えて痛む等)。
- 風寒湿による痺痛。
- 寒症による腹痛。
- 陰水(陰水=全身機能の衰弱状態をとともう水腫のこと。慢性腎炎、心不全等)。
- ショック、虚脱。

漢薬の臨床応用 神戸中医学研究会 より 一部筆者改編

していると言えるのではないだろうか。慢性期の症状に適しているため、急性の症状には効果が弱い場合もあり、そういった場合は短期的に鍼灸治療等も加えるとよく患者の苦痛軽減に繋がる。

よく言われることであるが、八味丸は腎陽虚の症状に用いられるため、高齢者に頻用されるが、高齢者には胃腸虚弱が若年者より多くみられる傾向があるため、八味丸の構成生薬である地黄による胃腸障害には注意が必要である¹⁰⁾。筆者も第3腰椎圧迫骨折及び変形性腰椎症と診断され、腰痛、下肢痛がある83歳の女性に対して腎陽虚と弁証し、八味丸投与を開始したが、5回内服で嘔吐し服薬を中断し、患者に不利益を与えてしまった苦いケースもある。それを防ぐためには、low doseで始めるか、食後内服にする必要がある。

【参考文献】

- 1) 伊藤 隆 ほか: 高齢者医療における腎虚証の意義. 日東医誌 47: 532-538, 1997
- 2) 金子幸夫: 金匱要略解説 たにぐち書店: 123-124, 142, 1996
- 3) 神戸中医学研究会 訳・編: 中医臨床のための方剤学 医歯薬出版株式会社: 245-247, 277-279, 1997
- 4) 神戸中医学研究会 訳・編: 漢薬の臨床応用 医歯薬出版株式会社: 187-194, 2002
- 5) 小曾戸丈夫: 素問 新釈 たにぐち書店: 154-173, 2008
- 6) 入江祥史 編著 田中耕一郎: 漢方処方 定石と次の一手. 中外医学社: 161-168, 2016
- 7) 林 泰史 ほか: 腰部脊柱管狭窄症に対する八味地黄丸の有用性. Geriatric Medicine 32: 585-591, 1994
- 8) 嶋田 豊 ほか: 高齢者の手足腰の痛み・脱力感・しびれ・冷えに対する八味地黄丸の効果. 日東医誌 48: 437-443, 1998
- 9) 大塚敬節、矢数道明 編 香月牛山1 近世漢方医学書集成. 第61巻 名著出版: 273, 1981
- 10) 花輪壽彦: 漢方診療のレッスン. 金原書店: 45-47, 1995

八味地黄丸が丸薬である理由

東京女子医科大学 東洋医学研究所 (東京都) 伊藤 隆

薬価収載されている148の漢方製剤のうち、ウチダの八味丸Mは唯一の丸剤であり、古典「金匱要略」に記載のものよりも進化している。本稿は、この八味地黄丸の剤型の意義や作用機序、主成分である地黄の違い、製剤技術等に関する考察である。

Keywords 丸薬、乾燥技術、八味地黄丸、DHEA

はじめに

保険薬価に収載された漢方製剤は148種あるが、ウチダの八味丸Mは唯一の丸剤である。そして、実は金匱要略の記載よりも進化した丸薬なのである。

八味地黄丸の丸薬としての意義について述べてみたい。

剤型の意義

漢方薬の名称には剤型が示されている。生薬を煎じた湯(とう)、生薬を末にした散(さん)、そして末にした生薬を蜂蜜などで固めた丸などである。本来散あるいは丸とされる方剤を煎じた場合を料(りょう)と呼ぶ。たとえば八味地黄丸を煎じた場合の名称は、八味地黄丸料と呼ぶのが正しい。

湯と散と丸、これら剤型の違いは個々の方剤の目的に由来している。

煎じることの特徴を考えてみる。まず、湯において治療効果が期待されるのは水性成分のはずである。そして煎じることにより複数の生薬成分の相加作用、相乗作用、あるいは副作用などの相殺作用が発現している。揮発性の成分の減少は、欠点でもあるが、逆に薬が服用しやすくなる利点ともなりうる。

揮発性の成分に治療効果を期待する場合は煎じない。欧州のハーブは水に浸すだけである。漢方薬でも、香蘇散、加味逍遙散など煎じない散の方剤には、揮発成分の多い気剤が多い。桂枝茯苓丸は体を温める作用を有するCinnamaldehyde等が揮発しやすいため、丸薬では煎じ薬の2倍の含有量を維持できることが明らかにされている¹⁾。

さて八味地黄丸の丸薬としての意義は何か。構成生薬でみると、最も多いのは地黄、次いで山薬、山茱萸であり、この3味だけで全重量の2/3を占める。いずれも高齢者に対する滋養強壮が主な作用の生薬である。桂皮は、少量であり気を巡らすことが目的であろう。牡丹皮は瘀血を駆逐

し、茯苓、沢瀉は水滯を利し、少量の附子は強壯と補気(補陽)の役割がある。すなわち、この丸薬は、気血水を巡らしつつ、加齢に伴って低下しがちな活力を補うことを目的としている。本方剤の丸薬としてのポイントは地黄、山薬の油性成分にあるのではなかろうか。

八味地黄丸の作用機序

八味地黄丸の適応は腎虚とされ、加齢にともなう症状を改善する。その作用は微小循環改善、糖尿病に対する血糖降下、同腎症の予防効果、ラジカルの減少など広範に亘っている。研究の大半はエキス製剤(丸料)による検討であり、丸薬としての研究は稀である。

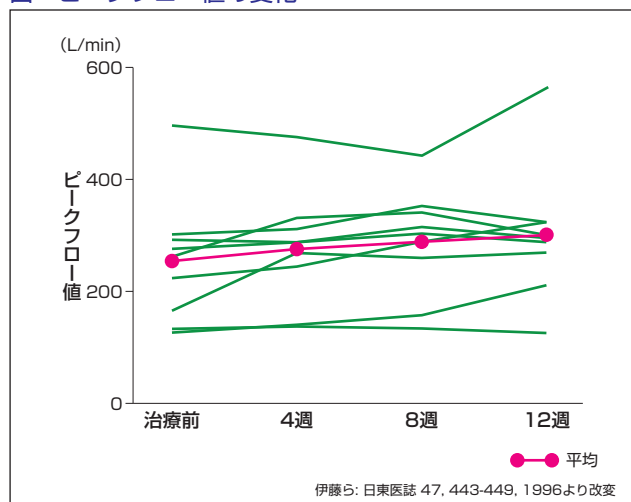
筆者は丸薬として最も重要な作用としてDehydroepiandrosterone (DHEA) 系に対する賦活作用を重視している。DHEAおよびDehydroepiandrosterone Sulfate (DHEAS) は副腎性のandrogenであるが、性ホルモンとしての作用はなく、ストレスにより障害された組織の修復と回復に働く抗ストレスホルモンと理解されている。

平均年齢43.5歳の成人男性8名に熟地黄入りの自家製八味地黄丸を4週間服用させるクロスオーバー試験を行なったところ、投与4週時において血中DHEAS値が非投与時に比較して、推計学的に有意に上昇した²⁾。各種ステロイドホルモンはコレステロールを元にした代謝経路で作られるが、このとき中間物質であるpregnenoloneの低下が認められたことで、八味地黄丸がDHEA系への反応を進める作用を有することが示唆された。

八味地黄丸の適応疾患は整形外科、循環器科、眼科、泌尿器科、老年科など広く亘っている。筆者の呼吸器内科領域における良い適応としては、慢性喘息患者が挙げられる。同自家製丸薬を平生より肺機能が低下した9症例に対して12週間投与したところ、気道の閉塞障害を反映するピークフロー値が253.7L/minから301.7L/minへ上昇し、

臨床症状の改善を認めた³⁾(図)。この作用機序は長年不明であったが、近年DHEA自体に喘息症状を直接改善する作用のあることが報告されている。

図 ピークフロー値の変化



乾地黄と熟地黄と酒による修治

服用にあたっては酒服が勧められている。酒服とは、爛れまし、すなわち酒気の抜けた状態の酒を、お猪口一杯分、口に含んで丸薬を服用するのである。その目的は、地黄による胃腸障害の予防とアルコールによる吸収促進とされている。地黄を含む炙甘草湯は酒と水で煎じることが、傷寒論で指示されてもいる。

地黄には生地黄、乾地黄、熟地黄の3種ある。生地黄、乾地黄は2世紀の傷寒論、金匱要略に記載されている。八味地黄丸には乾地黄が指示されている。熟地黄は宋代の和剤局方(1078年)に初めて登場する。生地黄は、生のままであり、実際には入手困難であり、通常は乾燥した乾地黄を用いる。熟地黄は乾地黄を水あるいは少量の酒で蒸して乾燥したものである。清熱作用は、生地黄で強く、乾地黄はこれに次ぐ。熟地黄にはみられない。補益作用は逆に熟地黄が強く、次いで乾地黄、生地黄の順とされている。後世方の四物湯では熟地黄を、六味丸は病態に応じて乾地黄か熟地黄を用いているが、ともに煎薬に酒は用いられていない。

補剤としての役割が期待されることを思えば、八味地黄丸にも熟地黄を選択すべきである。しかし熟地黄入りの丸薬の製作は容易ではない。熟地黄はとても軟らかく、まるでお菓子のグミのような弾力性と粘つきがあるため、粉末

化が難しかった。乾地黄は硬いが、カッターで切断できないほど硬くはない。このために多くの文献は丸薬には乾地黄を選択していた。

乾燥技術が丸薬作りを変えた

丸薬を作るには先ず生薬の末を作成しなければならない。荒本性次は乾地黄ですら吸湿性が高いため、焦がさぬように加熱してできるだけ乾燥させてから粉末化した。時期は冬季11月から2月の日中で、3月ではやや遅いと苦勞を述べている⁴⁾。熟地黄を用いた作成方法として、熟地黄を搗いて砕いて膏の状態にして他の末と混ぜる方法が万病回春に記載されている⁵⁾。微妙なさじ加減を要することが予想され、大量生産には向かない方法なのではなかろうか。

ウチダの八味丸Mが熟地黄を採用していることは知られていない。技術者たちはどのようにしてこのことを実現させたのか。製造上の技術情報であるため、詳細を説明することは出来ないが、製造設備・条件等を工夫することにより粉末化に成功したのである。漢代にはありえなかった技術を駆使して作られた八味地黄丸を張仲景が見たらさぞかし驚いたことであろう。現代の技術が酒服を要さない、理想の丸薬を誕生させたのである。

熟地黄と乾地黄の違い

生地黄から熟地黄への修治により地黄の成分に変化が生じることが明らかにされている。薬理でみると乾地黄には全体として血糖降下作用があり、カタルポールには利尿作用、そしてレーマイオノサイドは膀胱尿道平滑筋の収縮作用、アンジオテンシンIによる血管収縮抑制作用などがある。これらの成分は乾地黄に多く、熟地黄では減少している。一方、熟地黄には線溶系亢進、血流促進作用がある。カタルポールなどのイリドイド配糖体が減少し、フェネチルアルコール配糖体のアセトサイド、セレブロサイドが生成され、スタキオースが分解して果糖、オリゴ糖などの単糖類が増加する⁶⁾。有効成分だけみると、血糖降下、頻尿

表 八味地黄丸の内容

	熟地黄	山藥	山茱萸	桂皮	牡丹皮	茯苓	沢瀉	炮附子
八味地黄丸	1.5	0.8	0.8	0.2	0.6	0.6	0.6	0.2

量はg/日を示す。ウチダ八味丸Mの内容

に対する作用としては乾地黄が優れ、栄養剤としては熟地黄が優れている印象がある。

地黄の次に多い山薬はヤマイモであり、多量のデンプン、粘液質のマンナン、糖類、アミノ酸、コリン、アラントイン、グルコサミンを含む。脂肪成分はステロイド剤の原料になっており、天然のステロイドといえる。これらの油性成分の摂取が主となってDHEA系ステロイドを賦活させていることが推測される。煎じ薬、あるいはエキス製剤の場合にはこれらの量は当然減少しているはずである。

さいごに

八味地黄丸によって、加齢に伴い低下した活力の回復をはかり、DHEA系の賦活を期待するときは、熟地黄入りの丸薬を用いるべきであろう。

八味地黄丸は胃腸機能の低下していない患者が対象である。食欲低下、やせ、呼吸機能低下の進んだ重症例は適応ではない。熟地黄入りの丸薬でも、胃もたれの副作用は、頻度は減じても消失したわけではない。筆者は胃腸の弱い人には慎重に用いているが、それでも処方例の約1割にこの副作用を経験している。胃腸の弱さが心配されるケースには1日1回1～2週間程度から処方することをお勧めする。

謝 辞

本稿執筆にあたって、ご協力頂きました、福島県立医科大学・会津医療センター・漢方医学講座の佐橋佳郎先生に深謝いたします。

【参考文献】

- 1) 鳥居塚和生 ほか: 桂枝茯苓丸の製剤学的検討 ―煎剤および丸剤の成分比較―、日東医誌 35: 185-189, 1985
- 2) Itoh T, et al.: Effect of Hachimi-jio-gan on adrenal corticosteroids. J. Trad. Med. 15: 155-160, 1998
- 3) 伊藤 隆 ほか: 八味地黄丸の慢性喘息に対する効果, 日東医誌 47: 443-449, 1996
- 4) 荒本性次: 新古方薬囊, p.387, 方術信和会, 千葉県, 1972
- 5) 松田邦夫訳: 万病回春解説, p.401, 創元社, 大阪市, 1989
- 6) 鳥居塚和生: モノグラフ生薬の薬効・薬理, p.197, 医歯薬出版, 東京, 2003

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 — 流産防止効果と染色体分析 —

医療法人 小埤医院（茨城県） 小埤 清

従来より検討を重ねてきた、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について、今回はさらに、流産防止効果に関する比較検討を行った。柴苓湯は、自己抗体価の低下やLIF値の上昇、子宮内膜組織の状態改善に加え、ホルモン分泌の適正化および染色体正常例の流産防止効果といった多彩な作用をもたらす可能性が示唆された。

Keywords 柴苓湯、流産防止効果、自己免疫異常、着床障害

緒言

自己免疫異常を有する着床障害に対して柴苓湯を投与することにより、抗核抗体(ANA)、抗カルジオリピン抗体(ACA) IgG、IgM値を低下させ、着床に重要なサイトカインであるLeukemia Inhibitory Factor (LIF) 値の上昇を来たしたことを以前に報告した¹⁾。今回はさらに、同様の症例における流産防止効果を柴苓湯非投与群と比較検討したので報告する。

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102例である。そのうち48例に患者の同意を得た上で柴苓湯(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、柴苓湯の投与を行わなかった54例を対照群とした。

各群における黄体(着床)期のホルモン(E_2 、 P_4)動態、妊娠の有無と継続について観察検討した。流産例においては流産組織をFISH法ならびにPCR法にて染色体分析を施行した。

妊娠初期不正出血症例に対しては、柴苓湯ならびに他剤との止血および流産防止効果を比較検討した。

結果

1. 患者背景

患者背景を表に示す。

2. 黄体(着床)期のホルモン動態

柴苓湯投与群と対照群各11例における排卵後1日目から

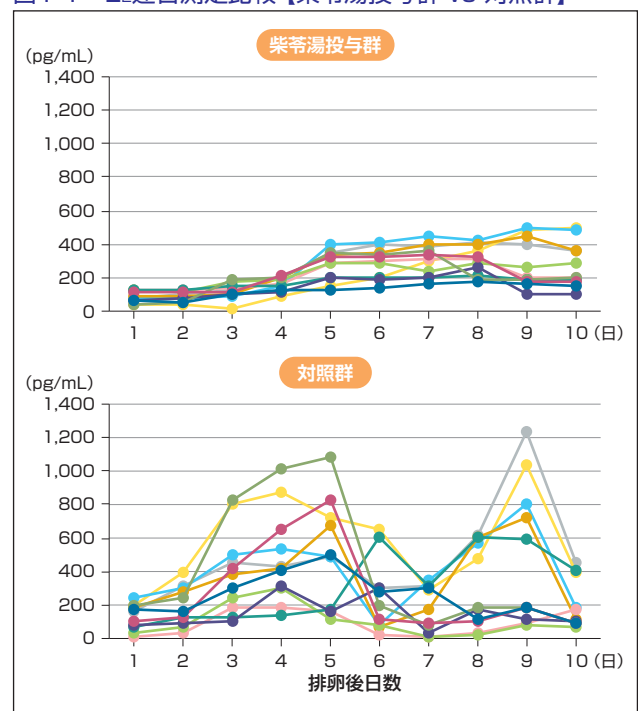
10日目までのホルモン測定値を図1に示す。対照群には女性ホルモン+黄体ホルモン混合(エストラジオール+ジドロゲステロン錠)を投与した。

E_2 値(図1-1)は対照群で著明な上昇が認められたが、6、

表 患者背景

	柴苓湯投与群(n=48)	対照群(n=54)
年齢(歳)	35.0±6.1	33.1±8.4
BMI	32.1±4.6	22.4±2.4
抗体価異常(例) (重複あり)	ANA	19
	ACA IgG	29
	ACA IgM	31
妊娠・流産回数(例)	0回	16
	1回	14
	2回	9
	3回	6
	不明	3

図1-1 E_2 連日測定比較【柴苓湯投与群 vs 対照群】



7日目に低下した後に再度急上昇し、変動が激しかった。それに比して柴苓湯投与群は全体的に低値であるが基準値を満たしており、10日目まで安定傾向にあった。

P₄値(図1-2)は柴苓湯投与群で排卵後3日目より10日目まで上昇傾向にあり、下降した症例はほとんどなかった。一方対照群では2日目より早期に上昇が起こるものの、7、8日目をピークに下降傾向を示した。

3. 妊娠・流産の有無

各群の妊娠・流産の有無を治療法(タイミング法、人工受精(AIH)、体外受精(IVF)、顕微授精(ICSI))ごとに図2に示す。

統計学的な有意差は認められないまでも、IVF群を除くすべての治療群で妊娠継続例の比率が柴苓湯投与群で高かった。

図1-2 P₄連日測定比較【柴苓湯投与群 vs 対照群】

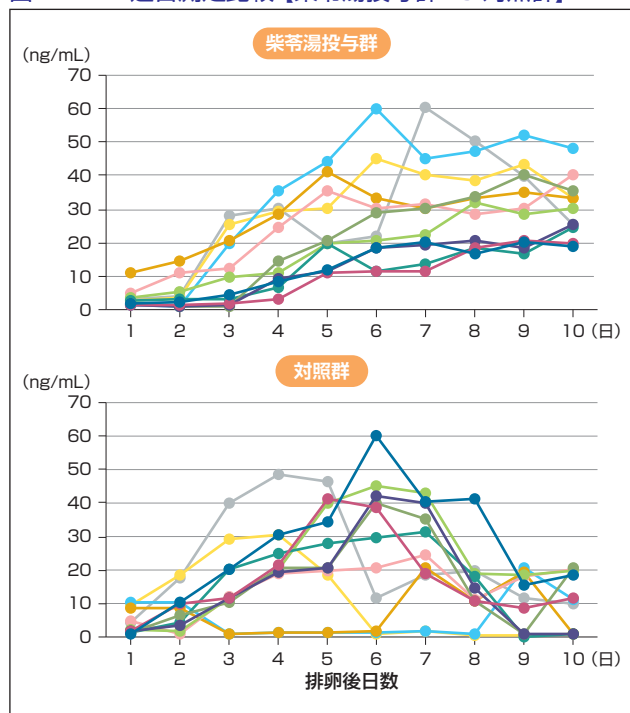
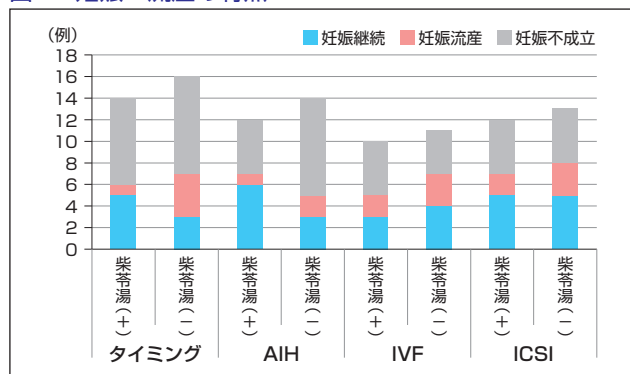


図2 妊娠・流産の有無



4. 流産例の染色体分析

流産例のうち、染色体分析を行うことができたものの分析結果を図3に示す。柴苓湯投与群では4例中3例に染色体異常を認め、1例が正常であった。一方対照群では12例中5例が正常であった。分析実施症例数が少ないものの、柴苓湯投与群と比較して対照群で染色体正常例の流産が多い傾向を認めた。なお、検出された染色体異常の種類に群間での差は認めなかった(図4)。

5. 妊娠初期不正出血症例に対する柴苓湯投与効果(他剤との比較検討)

妊娠後子宮不正出血を起こし、超音波画像にて胎嚢周囲血腫が確認できた症例に対する止血・流産防止のための各種薬剤の効果を図5に示す。柴苓湯と止血剤(カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム、トラネキサム酸)、黄体ホルモンを併用した5例のうち4例が止血し、1例の流産に留めている。アスピリン投与例では7例中3例で出血が持続し、4例が流産の結果となった。

図3 流産例の染色体分析結果

	治療法	検査実施例	染色体正常例	染色体異常例	正常率(%)
柴苓湯(+)	AIH	1	0	1	0
	タイミング	1	1	0	100
	IVF	1	0	1	0
	ICSI	1	0	1	0
	計	4	1	3	25.0
柴苓湯(-)	AIH	4	2	2	50
	タイミング	2	2	0	100
	IVF	3	0	3	0
	ICSI	3	1	2	33.3
	計	12	5	7	41.6

図4 流産例で検出された染色体

【染色体異常例】

	治療法	染色体異常
柴苓湯(+)	AIH	1例 46XY, Bp-par
	IVF	1例 72XXX, +(3)+(6)+(8)
	ICSI	1例 46XX, inc(5)
柴苓湯(-)	AIH	2例 48XX, +(13)+(18) 46XY, (18)+, (21)-
	IVF	3例 49XY, +(5)+(8)+(17) 48XX, +(13)+(18) 70XXX, +(3)
	ICSI	2例 47, XX, +21[2]/46, XY[3] 47, XY, +7[8]/46, XY[12]

【染色体正常例】 全て 46XY(n=6)

図5 妊娠初期不正出血症例に対する柴苓湯投与効果検討(他剤との比較検討)

	柴苓湯単独(n=6)	柴苓湯+止血剤(n=3)	アスピリン製剤(n=7)	柴苓湯+止血剤+黄体ホルモン(n=5)	黄体ホルモン単独(n=3)
妊娠維持+出血持続	1/6	0/3	3/7	0/5	1/3
妊娠維持+止血	3/6	3/3	0/7	4/5	1/3
流産	2/6	0/3	4/7	1/5	1/3

考 察

以前、自己免疫異常による着床障害が疑われる患者において、柴苓湯を6～18ヵ月間投与することにより、ANAやACA IgGおよびIgMが有意に低下し、黄体期のE₂やP₄が有意に上昇したことを報告した¹⁾。今回は同様の症例におけるE₂およびP₄の排卵後連日測定を行い柴苓湯非投与群と比較したところ、群間で異なる傾向が見られた。女性ホルモンと黄体ホルモンを投与した対照群においてはE₂、P₄ともに急激な上昇を認めたが、測定期間中に大きな変動が見られた。一方、柴苓湯投与群では急激な上昇は見られないものの、徐々に上昇してゆく傾向を認め、大幅な変動は見られなかった。通常、P₄は少量から分泌され、黄体期初期から中期、後期にかけて徐々に上昇する傾向にあり、着床が成立しなければ下降する。着床していれば上昇したまま維持される。E₂、P₄レセプターの許容量は個体によって決まっており、ホルモン補充療法によって過剰に補充されるとネガティブフィードバックが働き、急激な下降が起こることが推察される。一方柴苓湯投与例では急激な変動は見られておらず、ホルモンレセプターの活性化が誘導された可能性があるかと推察される。既報¹⁾で示したように、柴苓湯投与により子宮内膜の間質が増大したためE₂、P₄レセプターが増加している可能性もあり、感受性が高まったことでホルモンの取り込みが良好になった可能性がある。着床環境における安定した胚着床を考えた場合、ホルモンの急激な変動は好ましくなく、上昇もしくは維持(恒常性)が必要とされるため、柴苓湯投与は良好な経過をもたらしたと考えられる。柴苓湯によるホルモン値上昇に対する作用メカニズムは不明であるが、先に述べたホルモンレセプターの感受性亢進のほか、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などが考えられる。

また今回、妊娠初期不正出血例に対して、出血に対しては止血剤と黄体ホルモン、止血剤投与による血栓形成促進に対しては柴苓湯が予防的に働いたと思われる。血栓ができると上流血管が膨張・破綻し、出血の原因となる。さらにそれが血腫となると血小板凝集阻止や線溶系が働き悪循環を来す。出血の継続は患者の不安感をあおり子宮の異常収縮を引き起こす原因となりうるため、胚の排除、進行性流産の原因につながりかねない。これらのことから出血予防のための止血剤、血栓形成亢進の予防のための柴苓湯、さらには胎嚢の発達のための黄体ホルモンの補充が妊

娠継続のために必要と考える。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であり、小柴胡湯にはTh1系サイトカインの誘導作用²⁾が、五苓散に含有される白朮にはTh2系サイトカインの一つであるIL-5の産生抑制作用³⁾が報告されている。妊娠を維持するためにはTh1とTh2のバランスが重要であり、どちらに傾いても流産の原因となりうるが、柴苓湯はこれらの配合によりTh1/Th2系サイトカインバランスを適正に調整すると考えられる。今回、治療法ごとの妊娠予後を柴苓湯非投与群と比較したところ、統計学的な有意差は見られないまでも、IVF群を除いたすべての治療群で妊娠継続例の比率が柴苓湯投与群で高く、また、投与群と比較して対照群で染色体正常の流産が多い傾向を認めた。既報の自己抗体価低下作用を併せて考えると、柴苓湯投与により免疫学的寛容が誘導されたことにより、正常染色体胚に対する親和性が高まったことが正常例の流産を最低限に防ぐ結果に繋がったのだと筆者は考えている。ただし、これを裏付けるには検討症例数が少ないため、さらなる検討が必要と思われる。

これまでの検討から、自己免疫異常を有する着床障害患者に対して柴苓湯は、自己抗体価の低下やLIF値の上昇、子宮内膜組織の状態改善に加え、ホルモン分泌の適正化および染色体正常例の流産防止効果といった多彩な作用をもたらす可能性が示唆された。今後はTh1/Th2のサイトカインバランスを含めた観点から、柴苓湯の作用メカニズムについてさらなる検討を行いたい。

【参考文献】

- 1) 小嶋 清: 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. *phil漢方* 60: 28-30, 2016
- 2) 渡辺賢治: 免疫・アレルギー疾患の漢方治療. *漢方と免疫・アレルギー* 23: 126-146, 2010
- 3) 山岡康利 (ほか): 白朮 (*Atractylodes rhizome*) と蒼朮 (*Atractylodes lancea rhizome*) の小腸上皮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

【文献レビュー】

小切開による白内障術後の前房フレアの上昇に対する補中益気湯の効果

原著論文 Shoichi Mizoguchi and Noriaki Chinen.: The Effect of Hochu-ekki-to on Aqueous Flare Elevation after Small-Incision Cataract Surgery. Altern Integr Med 4: 208, doi:10.4172/2327-5162.1000208, 2015

鴻巣駅みぞぐち眼科(埼玉県) 溝口 正一

【Background】 In Japan, Kampo medicines (Japanese herbal medicines) are often used as adjuvant therapy to Western medicines. In the present study, the effect of Kampo medicine Hochu-ekki-to (HOT) on aqueous flare elevation (AFE) after small-incision cataract surgery (SICS) was investigated.

【Materials and methods】 Fifteen patients (24 eyes) with age-related cataracts that underwent SICS were prospectively studied. Patients with glaucoma, diabetes, or uveitis were excluded from the study. HOT was orally administered to seven subjects (12 eyes) from the day of surgery through postoperative week 4. Control group subjects (eight subjects; 12 eyes) did not receive HOT. Both groups received the same nonsteroidal, steroidal, and antibacterial eye drops before and after surgery. AFE was measured preoperatively and postoperatively.

【Results】 AFE at postoperative weeks 2 and 4 was significantly lower in the HOT group than in the control group.

【Conclusion】 These results suggest that HOT is effective in suppressing AFE.

【背景】 日本では、しばしば漢方薬が西洋薬の補助療法に使われる。今回は、漢方薬である補中益気湯の小切開による白内障術後の前房フレアの上昇に対する効果を検討した。

【対象と方法】 小切開後に超音波乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を行う老人性白内障患者15例24眼を対象とした。緑内障患者、糖尿病とぶどう膜炎患者は除外した。7例12眼に補中益気湯(7.5g/日、1日2回)を手術当日から術後4週まで投与した。補中益気湯を投与しない8例12眼を対照群とした。両群で同一の非ステロイド、ステロイド、抗菌点眼薬を手術前後に使用した。手術前、術後1日、3日、1週、2週、4週の前房フレアを測定した。

【結果】 術後2週と4週の前房フレアは、対照群に比べて補中益気湯群で有意に低値を示した。これらの結果から、補中益気湯は白内障術後の前房フレアの抑制に有効であることが示唆された。

Keywords 補中益気湯、漢方薬、前房フレア、小切開、老人性白内障

緒言

白内障は、加齢・先天性・外傷・糖尿病などにより水晶体が混濁する病態で、霧視、複視や視力低下などの症状を示し、その頻度は加齢により増加する¹⁾。薬物治療は進行を遅らせるにすぎず、症状改善には手術が必要である。近年、白内障手術は小切開で超音波乳化吸引術や折りたたみ眼内レンズの登場で目覚ましい発展を遂げ、患者負担の軽減

や術後の快適な視機能の回復が得られるようになった。しかし、術後の過度な炎症が嚢胞様黄斑浮腫(CME)や後発白内障を発症させる場合がある^{2, 3)}。術後の炎症軽減を目的に使用される非ステロイド系抗炎症点眼薬はCMEの発症に一定の効果を示す⁴⁾、さらなる炎症の軽減はCMEや後発白内障の防止に貢献すると考えられる。

日本では、漢方薬は医療用として承認され、しばしば西洋薬の補助療法に用いられる。補中益気湯(HOT)は、効

能・効果に虚弱体質、疲労倦怠、病後の衰弱、食欲不振、
ねあせが記載され、術後や高齢者の体力回復に臨床応用さ
れる漢方薬である。基礎薬理作用として補中益気湯にサイ
トカイン調節作用が報告されている⁵⁾。白内障術後の炎症
過程にはサイトカインが関与するため⁶⁾、補中益気湯によ
る白内障術後の炎症軽減効果が期待される。一般的に、白
内障術後管理に使用される薬剤は点眼剤であるが、補中益
気湯は内服薬であるため患者負担も少ないと思われる。
また、前房フレアは、しばしば白内障術後の管理に測定さ
れる^{7, 8)}。今回は、補中益気湯の白内障術後の前房フレア
に対する効果を非投与群と比較検討した。

対象と方法

1. 対象と補中益気湯の投与

2012年7月から2012年12月に当院を受診し、超音波
乳化吸引術と眼内レンズ挿入術を行う老人性白内障患者
15例24眼(70.3±10.3歳)を対象とした。ただし、緑内
障、糖尿病やぶどう膜炎を合併している患者は除外した。
文章による同意を得たのちに補中益気湯を投与する7例12
眼(HOT群)と投与しない8例12眼(対照群)に分けた。
補中益気湯は1日7.5gを2回に分けて手術当日から術後
4週目まで投与した。

2. 補中益気湯(HOT)

補中益気湯は、クラシエ製薬が製造販売している医療用
漢方エキス細粒を用いた。HOT(7.5g)は、人参(4.0g)、
白朮(4.0g)、黄耆(4.0g)、当帰(3.0g)、大棗(2.0g)、柴
胡(2.0g)、甘草(1.5g)、生姜(0.5g)、升麻(1.0g)、陳皮
(2.0g)の10種類の生薬から得られた熱水抽出物6.4gから
なる。

3. 白内障手術

同一術者が標準化された白内障手術を施行した。2.8mm
の上方角膜切開に続き、超音波乳化吸引術とアクリル眼内
レンズ(YA60BBR、HOYA CORPORATION、Japan)挿
入術を行った。点眼薬は手術4日前から手術当日まで
0.5%レボフロキサシン水和物(Santen Pharmaceutical
Co.,Ltd, Japan)を、術後1日目から3週間に0.3%オフロ
キサシン(WAKAMOTO Pharmaceutical Co.,Ltd,

Japan)、0.1%ジクロフェナクナトリウム(WAKAMOTO
Pharmaceutical Co.,Ltd, Japan)および0.1%デキサメ
タゾンメタスルホ安息香酸エステルナトリウム(Nitto
medic Co.,Ltd, Japan)を、術後3週から1週間に0.1%ジ
クロフェナクナトリウム(WAKAMOTO Pharmaceutical
Co.,Ltd)と0.1%フルオロメロン(Santen Pharmaceutical
Co.,Ltd)を対照群とHOT群で使用した。

4. 前房フレアの測定

前房フレアはレーザーフレアメータ(LASER FLARE
METER FM-600、Kowa Co.,Ltd, Japan)を用いて、手
術前、術後1日、3日、1週、2週、4週に測定した。

それぞれの時点で5回測定し、その平均値を算出した。

5. 統計解析

結果を平均±標準偏差で表示した。年齢、手術時間、水
晶体硬度、超音波(U/S)時間、灌流量はStudent's t-test、
性別は χ^2 検定、前房フレアはWelch's t-testを用いて統計
解析した。危険率5%未満を有意差ありとした($p<0.05$)。

結果と考察

年齢(HOT群: 75.6±6.9、対照群: 65.8±10.9)と性
別(HOT群: 男性4眼、女性8眼、対照群: 男性2眼、女性
10眼)は対照群とHOT群で有意差を認めなかった。表に
手術条件を示した。手術時間、水晶体硬度、U/S時間およ
び灌流量は対照群とHOT群で有意差を認めなかった。

対照群とHOT群の手術前後の前房フレアを図(次頁参
照)に示した。手術前、術後1日、3日、1週の前房フレアは、
対照群とHOT群で有意差を認めなかった。術後2週と4週
の前房フレアは、対照群に比べてHOT群で有意な低値を
示した。

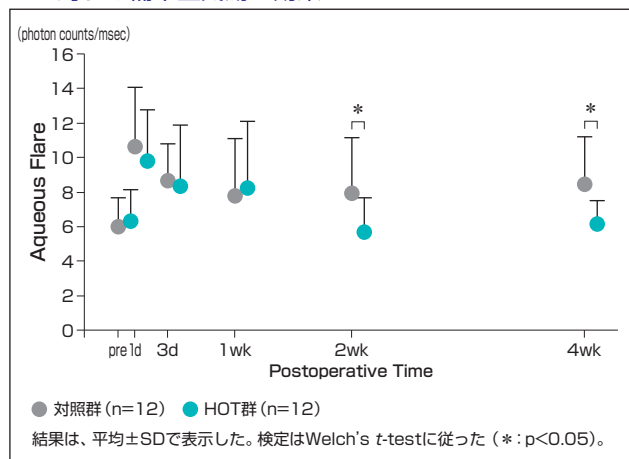
近年、白内障手術は技術の進歩により日帰り手術が主流

表 手術条件

	対照群(n=12)	HOT群(n=12)	検定
Surgery time(minutes)	16.1±4.4	15.1±3.5	p>0.05
Crystalline lens hardness (grade)	2.7±0.7	3.0±0.7	p>0.05
Ultrasound time(sec)	81.7±19.1	96.9±22.7	p>0.05
Irrigation amount(mL)	105.0±39.0	117.5±47.5	p>0.05

平均±SDで表示した。検定はStudent's t-testに従った。

図 小切開による白内障術後の前房フレアの上昇に対する補中益気湯の効果



となっている。それに伴い患者負担は軽減されるが、術後炎症などの術後管理がより重要になってきている。今回、白内障術後の前房フレアの上昇をHOT群と対照群で比較した。その結果、HOT群は対照群に比べて術後2週および4週で前房フレアの有意な低下を示した。

白内障術後の前房フレアの上昇は、手術侵襲や眼内レンズによる物理的刺激が誘因となり、マクロファージや水晶体上皮細胞から産生されるプロスタグランジンE₂ (PGE₂) やIL-6、IL-8、IL-4などのサイトカインが血液房水嚢を破綻させることで起こる⁶⁾。PGE₂の合成を阻害する非ステロイド点眼薬は、白内障手術後の管理に使用されている。補中益気湯はIL-6、IL-8、IL-4の産生を抑制することが報告されていることから⁹⁻¹¹⁾、これらのサイトカインを抑制することで白内障術後の前房フレアの上昇を抑制したと考えられる。HOTは、非ステロイド点眼薬とは異なる作用機序で効果を示したと考えられる。

一般的に白内障術後管理に点眼剤が使用されるが、HOTは内服薬であるため服薬に対する患者負担も少ないものと思われる。従って、補中益気湯は白内障術後管理に有益かもしれない。補中益気湯は眼科疾患に使用されることは稀であるが、今回の結果は補中益気湯の新しい臨床応用を提案するものである。

(参考文献)

- 1) Sasaki K, et al.: Cataract epidemiology survey in the three climatically different areas in Japan-prevalence of cataracts and types of lens opacification. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 99: 204-211, 1995
- 2) Tsuneoka H: The latest cataract surgery. Shoujinkai Igakushi 50: 1-7, 2011
- 3) Miyake K: Studies on Clinical Pathophysiology of Pseudophakic/Aphakic Eyes. A Journey of 4 Decades. Nippon Ganka Gakkai Zasshi 112: 214-245, 2008
- 4) Miyake K, et al.: Nepafenac 0.1% versus fluorometholone 0.1% for preventing cystoid macular edema after cataract surgery. J Cataract Refract Surg 37: 1581-1588, 2011
- 5) Kawakita T, et al.: Immunopharmacological Effects of Hochu-ekki-to and its Clinical Application. Prog Med 18: 801-807, 1998
- 6) Nishi O, et al.: Opacification and Contraction of Posterior Capsule after Continuous Curvilinear Capsulotomy (CCC). IOL&RS 9: 2-7, 1995
- 7) Yabe N, et al.: Inflammation following Lens Extraction and Intraocular Lens Implantation. Folia Ophthalmol Jpn 43: 58-62, 1992
- 8) Miyake K, et al.: Comparison of Diclofenac and Fluorometholone in Preventing Cystoid Macular Edema After Small Incision Cataract Surgery: A Multicentered Prospective Trial. Jpn J Ophthalmol 44: 58-67, 2000
- 9) Kimura M, et al.: Preventive Effect of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to, on Immunosuppression Induced by Surgical Stress. Surg Today 38: 316-322, 2008
- 10) Tajima S, et al.: Preventive effect of Hochu-ekki-to on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in BALB/c mice. Lung 184: 318-323, 2006
- 11) Kaneko M, et al.: Suppression of IgE production in mice treated with a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to). Immunopharmacology 36: 79-85, 1997

軽度認知障害 (MCI) の認知機能に対する 抑肝散加陳皮半夏の臨床報告 —6ヵ月での評価—

まつもと脳神経・内科クリニック(福島県) 松本 正人

軽度認知障害患者で、もの忘れに対する不安感を持っている症例に対して抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、投与6ヵ月後での評価で認知機能検査ACE-Rの総スコアおよびその下位項目である記憶に有意な改善が認められたので報告する。

Keywords

軽度認知障害 (MCI)、Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)、State Trail Anxiety Inventory (STAI)、抑肝散加陳皮半夏、記憶

はじめに

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) は、①認知機能は正常とはいえないが、認知症の診断基準も満たさない、②本人や家族から認知機能低下の訴えがある、③複雑な日常生活活動に最低限の障害はあっても基本的な日常生活機能は正常、という状態であり、罹患率は65歳以上の10～20%で、アルツハイマー型認知症 (AD) の約1.5～2倍である¹⁾。MCIは記憶障害の有無で、健忘型MCIと非健忘型MCIに分類され、特に健忘型MCIの多くは進行し、無治療であれば4年後には50%、最終的には90%以上がADに進展するとされている¹⁾。そこでMCIから認知症への進展抑制の観点から、MCIからの早期治療が注目されているが、認知症治療薬であるドネペジル、ガラントミン、リバスチグミンのMCIに対する有効性について検討した研究では、認知機能およびADLで改善効果は認められなかったと報告しており²⁾、未だ有効な治療薬は開発されていない。

抑肝散加陳皮半夏は、神経症、不眠症、小児の夜泣きなどの精神神経症状に使用される漢方薬であるが³⁾、近年では認知症の行動心理症状 (BPSD) である妄想観念、攻撃性、さらに不安および恐怖等に対する有効性³⁾や、抑肝散加陳皮半夏の不安感に対する改善効果⁴⁾が報告されている。

そこで、本研究ではMCIにおける認知機能と不安症状に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果について検討した。

対象と方法

2014年10月から2015年12月までに当院を受診したMCIが疑われる症例に対してACE-R (Addenbrooke's

Cognitive Examination) を施行し、88点以下 (総点100点) かつMMSE (Mini-Mental State Examination) 24点以上 (総点30点) で、もの忘れに対する不安感を持ち、抑肝散加陳皮半夏の服用に同意が得られた20例 (男性6例、女性14例、平均年齢76.3±4.2歳) を対象とした。原疾患は、高血圧: 5例、糖尿病: 3例、脂質異常症: 3例、骨粗鬆症: 2例、頸肩腕症候群: 1例、不眠症: 1例、本態性振戦: 1例、ラクナ梗塞: 1例、なし: 11例であった (重複あり)。薬剤、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、甲状腺機能低下症、ビタミンB₁₂欠乏症等による認知機能障害が疑われる例は除外した。また、全例に対して血液検査、頭部MRIを施行した。

抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 (KB-83) 7.5g/日 (1日2回、朝・夕食前) を投与し、投与前と投与6ヵ月後にACE-R、STAI (State Trail Anxiety Inventory) を評価した。6ヵ月後の評価としたのは、想起課題の学習効果を避けるためである。

なお、本研究はまつもと脳神経・内科クリニック倫理委員会の臨床研究のガイドラインに従って行い、倫理委員会の承認を受けている。

評価項目

1) ACE-R⁵⁾

ACE-Rは5つの認知領域、すなわち注意/見当識、記憶、言語流暢性、言語、視空間認知を評価する簡易認知機能検査であり、MMSEを包含する。したがって、ACE-Rを施行するとMMSEも同時に評価可能となる。総得点は100点で、より高い得点がより良い認知機能を示す。MCI群/正常群の至適カットオフ値は88/89点とされるため、本検

討でもACE-R 88点以下を対象の基準値とした。

2) STAI⁶⁾

STAIは状態不安と特性不安に分けられる。状態不安は「今まさに、どのように不安を感じているか」という一過性の状況反応を表し、特性不安は「定常的にどのように不安を感じているか」という比較的安定した個人の性格傾向を表す。状態不安と特性不安、それぞれ20項目の質問で構成され、1項目の質問に対して全く当てはまらない～非常に当てはまるまでの4段階で選択する。状態不安と特性不安はそれぞれ総得点が80点で、点数が高いほど不安が強いことを示す。

データは平均値±標準偏差で表し、統計解析はpaired t-testを用いた。危険率 $p<0.05$ の場合を統計学的に有意差ありとした。

結 果

ACE-Rの総得点は投与前 76.8 ± 8.0 点から投与後 80.2 ± 8.2 点と有意な上昇が認められた($p<0.05$) (図1)。ACE-Rの下位5項目中の注意/見当識、言語流暢性、言語、視空間認知の4項目では投与前後で有意な変化は認められなかったが、記憶は投与前の得点率 $53\pm 15\%$ から投与後 $63\pm 20\%$ と有意な上昇が認められた($p<0.05$) (図2)。一方、MMSEは投与前 28.2 ± 1.8 点から投与後 28.3 ± 1.7 点と有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

STAIの状態不安は投与前 46.4 ± 9.2 点から投与後 45.1 ± 11.2 点、特性不安は投与前 43.8 ± 12.3 点から投与後 43.7 ± 11.9 点とそれぞれ有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

考 察

抑肝散や抑肝散加陳皮半夏のADにおける日常動作やBPSDに対する改善効果については以前から報告がなされているが^{3, 7, 8)}、最近、認知機能に対する改善効果についての基礎・臨床研究の報告が散見されるようになってきた^{9, 10)}。藤田らは、認知症が疑われる患者から認知機能が顕著に低下していない患者まで幅広い範囲の被験者を対象に抑肝散加陳皮半夏を投与したところ、対照群と比較して認知機

能検査ADAS-J cog. (Alzheimer Disease Assessment Scale) の有意な改善、および課題遂行時の脳酸素代謝の有意な改善を認めたとしている⁹⁾。また第二報として脳由来神経栄養因子(BDNF)を検討した結果、MMSE 24以上の被験者で Δ ADAS-J cog.が有意に改善し、BDNF濃度も有意に高値を示したと報告している¹⁰⁾。これらの報告では対象をMCIに限定して検討がされていないが、記憶力の評価が強く反映されるADAS-J cog.で改善が認められている点が興味深い。

一方、本研究ではMCIを対象として抑肝散加陳皮半夏を投与しており、認知機能、特に記憶障害において有意な改

図1 ACE-R

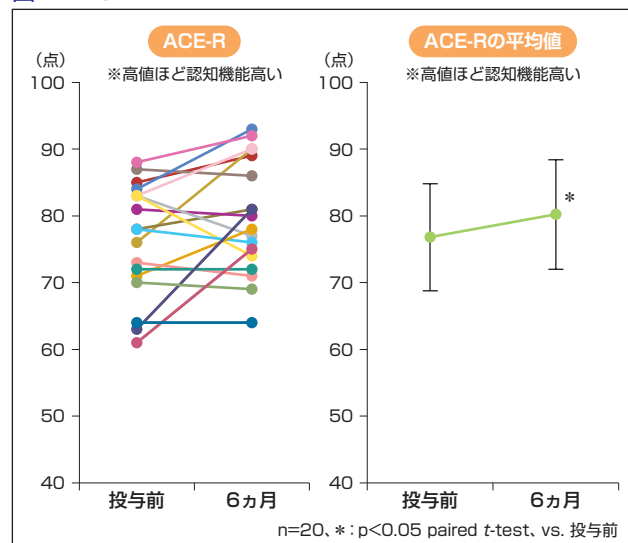
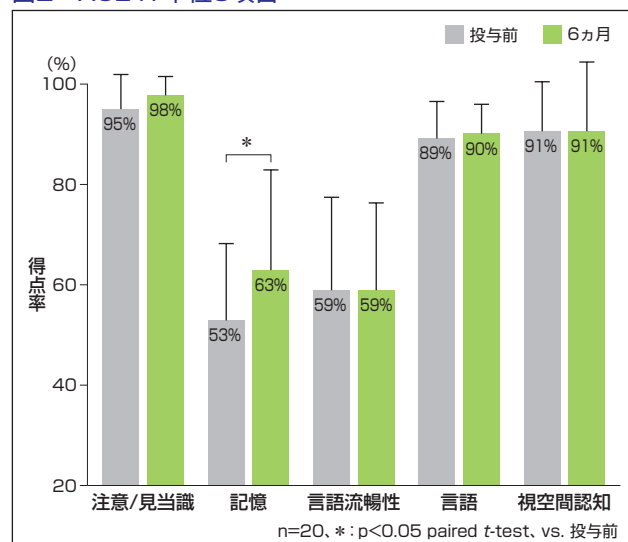


図2 ACE-R 下位5項目



善を認めた。また、対象としたMCIは、投与前のACE-Rの下位項目である記憶スコア(満点26点)で得点率が75%以下(20点以下)の症例が20例中18例と、健忘型MCIの症例が多く含まれていたことから、健忘型MCIに対して有用な薬剤である可能性が示唆された。

記憶障害改善の機序については、抑肝散加陳皮半夏の構成生薬のうち、釣藤鈎には神経保護作用¹¹⁾、陳皮には神経保護作用¹²⁾やミエリン再生作用¹³⁾、記憶障害改善作用^{14, 15)}、川芎と当帰には空間記憶改善作用¹⁶⁾が報告されている。また白朮(アトラクチレノリドⅢ)には抑肝散加陳皮半夏とともに記憶障害改善作用¹⁷⁾が確認されており、これらが関与した可能性が考えられる。またBDNF濃度の上昇が認知機能を改善した可能性もあり、さらなる研究が必要と考える。

抑肝散加陳皮半夏および構成生薬の陳皮には抗不安作用があることも報告されている¹⁸⁾が、今回の検討では不安検査のSTAIには投与前後で変化はなく、記憶スコアとの相関も認められなかった。不安症状がそれほど強くない症例が含まれていたことが要因なのか、またMCIの不安症状に対する評価法としてのSTAIの妥当性などについてもさらなる検討が必要である。今後は継続して投与1年後での評価を行うとともに、不眠や易怒性など不安以外の症状の変化についても評価していきたいと考えている。

結 論

抑肝散加陳皮半夏はMCIにおける認知機能の中で記憶障害を改善したことから、MCIから認知症への進展を予防する可能性が考えられた。

【参考文献】

- 1) 鈴木 裕: 軽度認知障害. 日大医誌 71: 385-389, 2012
- 2) Andrea C, et al.: Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. CMAJ 185: 1393-1401, 2013
- 3) 宮澤仁朗: アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床的検討. 精神科 14: 535-542, 2009
- 4) 赤松達也 ほか: 更年期の精神神経症状(不眠を中心として)に対する漢方療法. 産婦人科漢方研究のあゆみ 18: 14-20, 2001
- 5) Yoshida H, et al.: Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. International Psychogeriatrics 24: 28-37, 2012
- 6) 肥田野直 ほか: 新版STAIマニュアル. 実務教育出版: 4-16, 2000
- 7) 岡原一徳 ほか: 認知症患者の行動・心理状態(BPSD)に対する抑肝散長期投与の安全性および有効性の検討. Dementia Japan 26: 196-205, 2012
- 8) 馬込 敦: 認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果—東洋医学的観点も加えて—, 精神科 18: 108-114, 2011
- 9) 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
- 10) 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(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—. phil漢方 62: 24-25, 2016
- 11) 松本欣三 ほか: 釣藤鈎アルカロイドおよびイソリンコフィリンの*in vitro*海馬虚血モデルにおける神経保護作用とその機序. 和漢医薬学雑誌 20: 169, 2003
- 12) 渡部晋平 ほか: 生薬陳皮の薬理作用—神経保護作用を中心に—. phil漢方 41: 28-29, 2013
- 13) Sato N, et al.: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM 2010: doi: 10. 1093/ecam/nea001
- 14) 山國 徹 ほか: 陳皮の抗認知症成分nobiletinの薬理作用とその機能性食品開発への応用. 日薬理誌 132: 155-159, 2008
- 15) 山國 徹 ほか: 陳皮の抗認知症成分ノビレチンによるアミロイドβペプチド(Aβ)の神経毒性発現抑制とAβ誘発性記憶障害改善. YAKUGAKU ZASSI 130: 517-520, 2010
- 16) 劉 安信: 当帰芍薬散の実験的空間記憶障害ならびに神経細胞死の抑制作用に関する神経薬理的研究. 福岡大学薬学集報 18: 136-145, 2008
- 17) 福永浩司 ほか: 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. phil漢方 60: 32-33, 2016
- 18) Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013

婦人科悪性腫瘍治療後の卵巣機能喪失により 生じる不定愁訴に対する加味逍遙散の臨床効果

大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室 (大阪府) 澤田 健二郎

婦人科悪性腫瘍の治療後の患者には、臓器の喪失感や再発への恐怖等の精神的な不安、若年患者ではエストロゲンの減少による身体症状でQOLの著しい低下等がみられる。漢方薬は身体症状のみならず精神症状の治療にも適用可能である。本稿では、婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する加味逍遙散の有効性の検討について報告する。

Keywords 加味逍遙散、不定愁訴、婦人科悪性腫瘍

はじめに

食生活の欧米化による肥満の増加や性交開始年齢の若年化により、婦人科悪性腫瘍患者は年々増加している。その病態に応じて手術、抗瘍剤、放射線療法が行われるが、いずれにしても治療により卵巣機能の廃絶は殆どの場合避けられない。若年者の卵巣摘出患者では、術後に急激な体内のエストロゲンの減少によりほてりやのぼせなどの身体症状や、不安・焦燥感といった精神症状が強く現われ、患者のQOLを著しく損なう。これらの症状はいわば更年期障害患者の不定愁訴と類似し、ホルモン補充療法などが奏効するが、進行子宮内膜癌患者や卵巣癌患者へのホルモン補充療法の安定性は確立していない。

漢方薬は身体症状のみならず、精神症状などの不定愁訴に対しても治療が可能である。加味逍遙散は更年期障害の不定愁訴に対する有効性が数多く報告されており産婦人科領域で広く認知されている漢方薬である。

本研究では当院における婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する加味逍遙散の有効性の検討を行った。

対 象

婦人科悪性腫瘍治療後の患者で、2012年11月～2015年12月の間に大阪大学附属病院産婦人科を外来受診し、更年期関連症状を訴えた患者を対象とした。そのうち本試験に文書による同意を得られたものを本研究の調査対象とした。他の漢方製剤・生薬製剤で治療中の患者やホルモン補充療法を実施中の患者は除外した。

調査方法

調査薬剤はクラシエ加味逍遙散料 (KB-24) エキス細粒

6.0g/日を用い、1日2回、食前または食間に原則8週間投与した。尚、使用中の薬剤は継続し、原則として薬剤の変更は行わないこととした。

調査項目

(1)患者背景

調査開始前に対象患者の年齢、身長、体重、現病歴、卵巣摘出日、合併症、既往歴について調査した。

(2)自覚症状

クッパーマン更年期障害指数安部変法 (以下KI) を用いた問診票によりKIの総点とKIの下位項目について調査を行った。

(3)有害事象

4週ごとに来院していただき、有害事象の有無をCTCAE v4.0に基づき判定した。

表 有効性解析対象の患者背景

年齢(歳)	44.2±6.5(33~55)
身長(cm)	157.6±6.0
体重(kg)	55.2±18.0
原疾患()内は症例数	子宮体癌(8)、子宮頸癌(5)、卵巣癌(2)
合併症()内は症例数	糖尿病(1)、高血圧症(1)

mean±SD

図1 KIの総点の推移

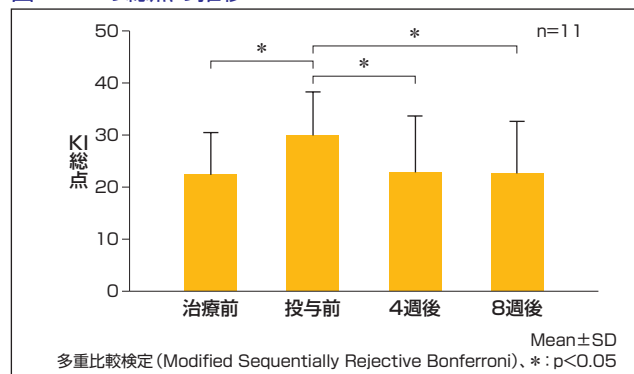
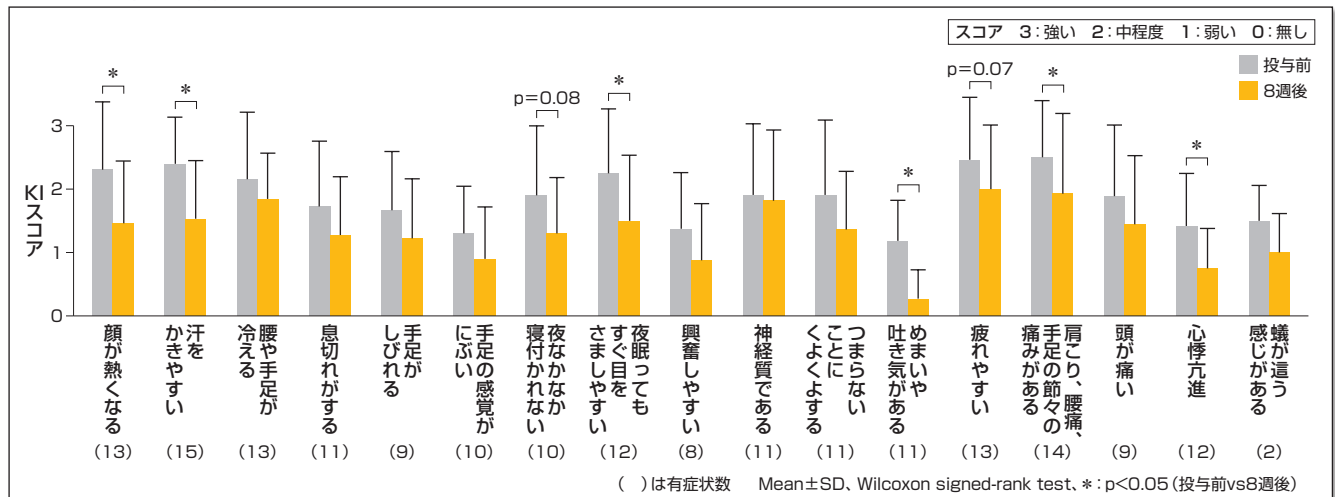


図2 KIの下位項目



結果

1. 患者背景

登録症例は16例であった。1例が脱落(理由：来院せず)したため、15例で解析を行った。有効性解析対象の患者背景を表に示した。

2. KIの推移(図1)

対象患者15例のうち欠測を除く11例のKIの推移を示す。KIの総点は、術前と比較して有意に上昇していた。また、加味逍遙散の投与により4週および8週で投与前と比較して有意な低下が認められた。

3. KIの下位項目(図2)

症状を有する患者を対象に加味逍遙散投与前後のスコアの推移について検討したところ、6項目で有意な改善、2項目で改善傾向が認められた。

4. 安全性

調査期間中、調査薬剤によると思われる副作用は認められなかった。

考察

対象患者における婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴は、図1に示すとおり、術前と比較して術後有意にKIが上昇したことから症状の発現が確認できた。また、これらの症状に対する加味逍遙散の有効性が示唆された。

加味逍遙散は周閉期や卵巣摘出後の更年期症状(または更年期様症状)に頻用されるが、その機序が近年解明されつつある。基礎研究としては、中枢性ホットフラッシュラットの皮膚温上昇を抑制したという報告がある¹⁾。また、ホットフラッシュの発現とIL-8やMIP-1βおよびIL-6との関連が示唆されており、加味逍遙散はそれらの上昇を抑制することが報告されている²⁾。また、柴胡による鎮静作用³⁾や、牡丹皮に含まれる精油成分であるペオノールによる鎮

静・鎮痛作用⁴⁾、および、薄荷に含まれるメントールに感情尺度の「緊張」、「怒り」、「抑うつ」の抑制作用⁵⁾が報告されておりこれらが寄与した結果であろうと考えられる。

加味逍遙散は漢方医学的に、肝気鬱結(憂鬱感や怒りっぽい、イライラする、など)の症状に用いられる。肝気鬱結が続くと、自律神経系の過興奮に伴う頭痛やのぼせ、顔面紅潮、不眠などの熱証が生じる。これらに対し、加味逍遙散に含まれる柴胡・薄荷・芍薬による疏肝解鬱や、牡丹皮・山梔子による清熱作用が働くと考えられる。また、加味逍遙散には疏肝解鬱による気の滞りや血の滞りを改善する作用があることから、身体的な痛みの改善に繋がったと思われる。ところで、加味逍遙散には同じ名前の漢方薬でありながら構成生薬の種類が異なる「同名異方」が存在する。本研究では補気作用がある白朮が配合されている加味逍遙散を使用したことから、「疲れやすい」といった項目にも効果があったと考えられる。以上より、加味逍遙散は気血のバランスを整えることにより、卵巣喪失後の様々な不定愁訴に対して効果が認められたと考える。

まとめ

卵巣機能を喪失した患者で発生した愁訴に対し、漢方製剤である加味逍遙散の有効性が示唆された。

【参考文献】

- 野口将道 ほか: 更年期障害に対する漢方薬の作用機序の解明. 産婦人科漢方研究のあゆみ 23: 28-34, 2006
- 安井敏之: ホットフラッシュを伴う更年期女性に対する漢方薬の血中サイトカインへの影響. 漢方医学 36: 47-49, 2012
- 高木敬次郎 ほか: 柴胡の薬理学的研究(第1報) CRUDE SAIKOSIDESの毒性ならびに中枢抑制作用. 薬学雑誌 89: 712-720, 1969
- 原田正敏 ほか: 牡丹皮の薬理学的研究(第1報) ペオノールの中樞作用. 薬学雑誌 89: 1205-1211, 1969
- 宮崎良文 ほか: 精油の吸入による気分の変化(第1報) 瞳孔光反射・作業能率・官能評価・感情プロフィール検査に及ぼす影響. 木材学会誌 38: 903-908, 1992

加味逍遙散料の 精油成分に関する研究

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 与茂田 敏、川島 孝則



はじめに

漢方薬の香りや味には薬効があると考えられてきた。香りと味の分子は、五感のうち、嗅覚と味覚によって受容、識別される。分子が引き起こす化学感覚である嗅覚や味覚は、視覚や聴覚と違って、大脳辺縁系にいち早く情報が入るので、本能行動や情緒行動を引き起こし、自律機能にも大切な役割を果たしている。

近年、嗅覚受容体や味覚受容体の機能や多様性が明らかになってきた。匂いの受容体は鼻以外の組織にも発現し、嗅覚以外の生理機能も担う状況証拠が蓄積されてきた。また、味覚受容体も口腔内だけでなく消化管全般に発現し、エネルギー代謝などのホメオスタシス維持に重要な役割を担っていることが明らかになってきている。

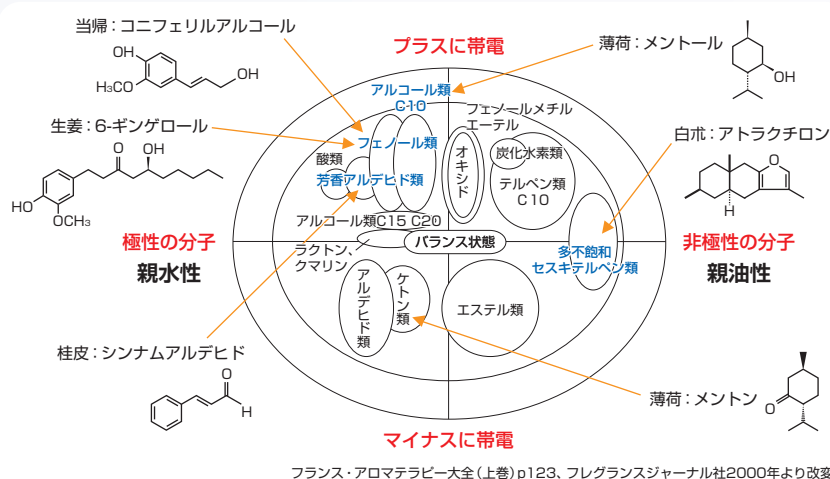
ヨーロッパの伝統的なアロマセラピー（芳香療法）では、香気成分を含む精油を塗布、吸入、経口投与、嗅覚刺激の方法で用いられており、精油の効果は気分を高揚させる強壮効果と神経や体を落ち着かせる鎮静効果の2つに大別される。さらに具体的には、精油の香気成分の分子構造については図1に示すように、縦軸を電気的性質、横軸を極性による分子構造の特徴として分類することができ、これらグループの分子構造と生物学的な作用との間に図2に示すような首尾一貫した関係があることが知られている。プラスに帯電した分子はすべて、強壮作用・刺激促進作用を示し、芳香アルデヒドやアルコール類は、共通して抗感染や免疫機能刺激促進の作用などがある。また、マイナスに帯電した分子はすべて鎮静・弛緩作用を示し、エステル類には鎮痙作用がある。

漢方では古来、生薬の組み合わせで

ある処方湯剤、散剤、丸剤などの種々の剤形で用いてきたが、現在は生薬の煎じ液をエキス化した漢方エキス製剤が普及している。このような漢方薬に用いる生薬にも精油が含まれるものがあり、精油成分には漢方エキスの大半を占める水溶性と異なる特性があると言われている。

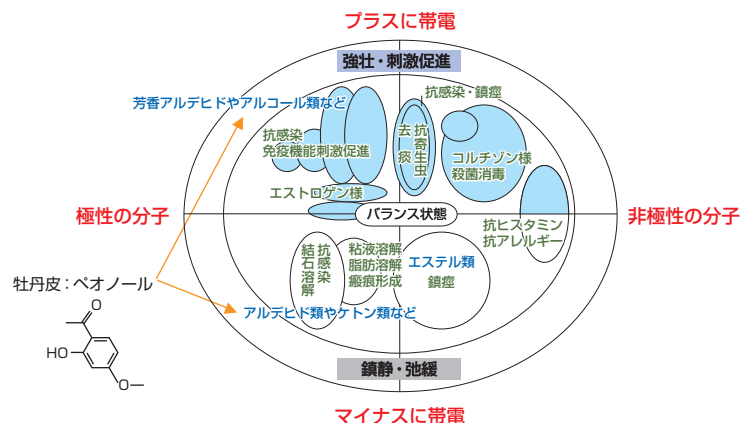
そこで今回、漢方精油の香気成分の生体に及ぼす影響の検討として、赤外線酸素モニター装置（浜松ホトニクス社製NIRO200）を用いて脳血流の変化を測定することにより精神作業における脳の活動効率を評価したので報告する。

図1 分子構造による分類



フランス・アロマセラピー大全(上巻)p123、フレグランスジャーナル社2000年より改変

図2 分子構造と生物学的特性



フランス・アロマセラピー大全(上巻)p129、フレグランスジャーナル社2000年より改変

試験方法と結果

【試験1】

健康成人6名に対し、安静後にムエット（試香紙）を呈示しながら、語想起遂行（例えば、都道府県の名前をできるだけ多く想起する）を実施するという作業を繰り返し施行し、精神作業による脳賦活時の脳血流変化を評価した。脳血流の測定は、赤外線酸素モニター装置を用い連続的に測定を行った。評価は局所脳血流の変化と最も高い相関を示すとされている酸素化ヘモグロビン（ O_2Hb ）を指標とした¹⁾。

香りの呈示方法は、加味逍遙散料精油、水を試料として、ムエットに浸したものを、被験者より約3cmの距離で吸入させ、脳血流変化量（ ΔO_2Hb ）を評価した。

【結果】

図3に、左脳における「ムエット呈示直後」と「語想起遂行中」の脳血流変化量（ ΔO_2Hb ）を示した。水は語想起遂行により O_2Hb が顕著に増加したが、加味逍遙散料精油では、水と比較し O_2Hb の増加は小さかった。

【試験2】

健康成人7名に対し実験1～3をランダムに、それぞれ検

図3 試験1の脳血流（ O_2Hb ）測定結果

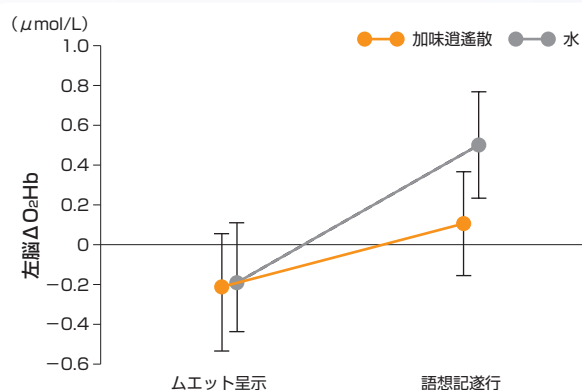
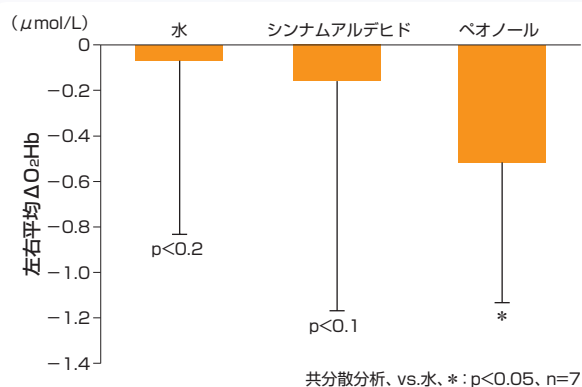


図4 試験2の脳血流（ O_2Hb ）測定結果



査1～3について休憩をはさんで、ムエットを呈示した状態で、クレペリン検査（3分）を実施するという作業を繰り返し施行し、精神作業による脳賦活時の脳血流変化を評価した。精油成分として、分子構造に特徴のある牡丹皮由来ペオノールと、比較として桂皮成分シンナムアルデヒドについて検討した。

香りの呈示方法は、ペオノール、シンナムアルデヒドおよび水を試料として、ムエットに浸したものを、被験者より約3cmの距離で吸入させた。そして、3種類の試料の呈示順番を以下のように変えて、実験1～3として実施した。

	検査1	検査2	検査3
実験1	水	水	水
実験2	水	シンナムアルデヒド	水
実験3	水	ペオノール	水

評価方法は、「検査1でのクレペリン検査による脳血流増加量（ ΔO_2Hb ）」を基準値とし、「検査2でのクレペリン検査による脳血流増加量」との差を脳血流変化量（ ΔO_2Hb ）とした。精油の香りを吸入することで血流量が上があれば賦活作用・興奮作用、下がれば鎮静作用・リラックス作用があると評価される。

【結果】

図4に実験1～3における検査2での O_2Hb 増加量の変化（ ΔO_2Hb ）を示した。検査2でシンナムアルデヒド提示では脳血流量はほとんど変化がなかったが、ペオノール提示では脳血流量の増加が有意に抑制された。なお、各実験ともクレペリン作業量の低下はなく、作業量にも大きな差がなかった（図5）。

以上のように、ペオノールでは、精神作業時における脳の活動効率を向上させる作用を有することが示唆された。

【試験3】

クラシエ加味逍遙散料エキス細粒について、GC-MS（ガスクロマトグラフ質量分析計）を用いて成分同定を行った。

図5 試験2におけるクレペリン作業量

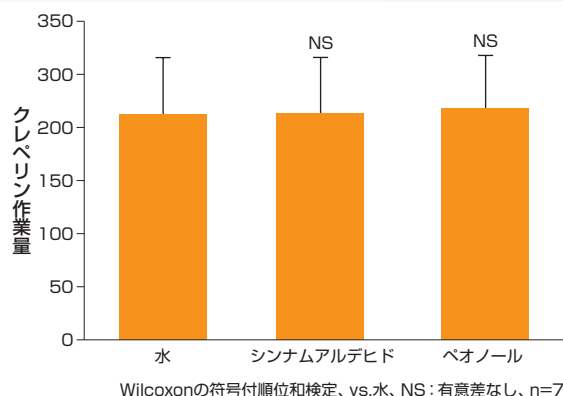
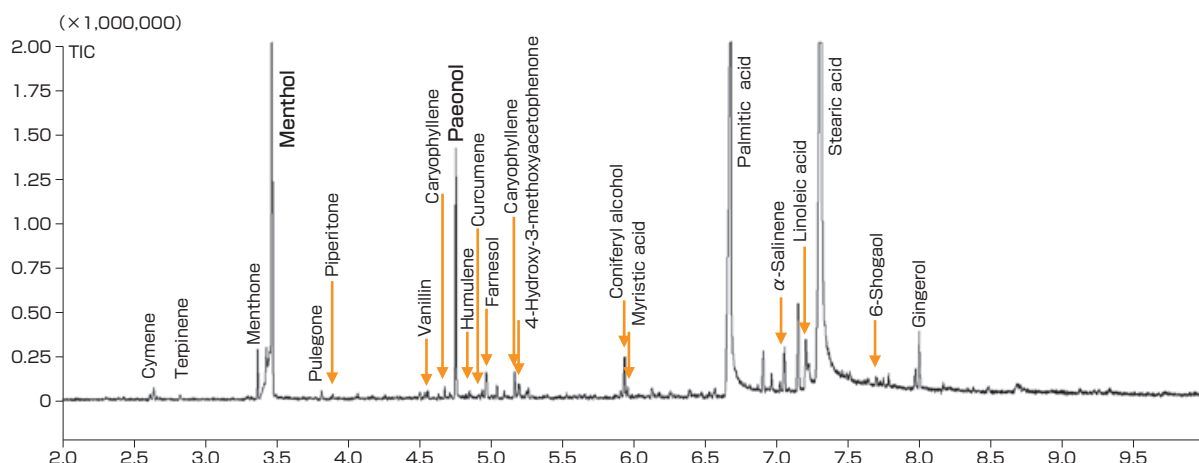


図6 加味逍遙散料中の精油成分のGC-MS分析におけるTICクロマトグラム



【結果】

図6に加味逍遙散料エキス細粒6g(加味逍遙散料エキス4,100mg)中の精油成分をGC-MSにより分析したTICクロマトグラムを示した。

考察とまとめ

漢方エキス中にはさまざまな分子構造の精油成分が存在する。加味逍遙散料では主に当帰、白朮、牡丹皮、薄荷および生姜が精油成分を含有する。分子構造の特徴としてはプラスに帯電し強壮作用を示すモノテルペンアルコール類とフェノール類、マイナスに帯電して鎮静作用を示すケトン類などが共存している。

今回、加味逍遙散料精油による香気の生体に及ぼす影響について検討した結果、エキス蒸留液の牡丹皮由来のペオノールの関与が示唆された。ペオノールの分子構造はフェノールとケトンの両方の特徴を有するが鎮静作用を示すことからマイナスの電気的性質を示すものと考えられる。

ペオノールは抗炎症、鎮静、鎮痛作用などの薬理作用を有することが知られており²⁾、精油の特性と言える吸収性と中枢への移行性を有する成分と考えられる。

また、加味逍遙散料精油を吸入しながら精神作業を行ったところ、作業量は低下していないにもかかわらず、脳血流量の増加を抑えることが明らかになり、その関与する成分としてペオノールが考えられた。

本来、過剰なストレスにより緊張や不快感が高まった状態が続くと脳血流量が増加した状態が続く。その結果、脳内の酸素消費が増加して脳の神経細胞に影響を及ぼす。精神作業を行っている間、同等の作業量・作業品質を維持しつつ、かつ脳血流量の増加を抑制できたことは、脳が新たに多くの酸素を必要とすることなく、効率的に酸素を消費したことを示唆するものと考えられる。すなわち、漢方精油中の香

気成分が、脳での語想起や計算の課題の情報処理を円滑に行なわせ、脳の負担を軽減させたことによるものであろう。

精油中の揮発成分は脂溶性で分子量が小さいため、吸収され易く血中濃度が早く上がり、容易に血液脳関門を通過して中枢神経系に作用しやすいという特性があるので、即効的な効果に関与することが考えられる。エキス製剤の場合、煎剤と異なり直接嗅覚を刺激する作用は少ないと思われるが、これらの精油成分が速やかに吸収されやすい特性があることから、嗅覚ルートのみならず口腔粘膜や消化管で速やかに血液中に取り込まれ、体内をめぐる生体に作用をもたらすものと考えられる。

したがって、エキス製造過程の抽出、濃縮、噴霧乾燥の各工程、さらに製剤化工程で、精油成分の揮散を防止するような配慮が重要であるといえ、今回のペオノールで検証されたように精油成分の保持は漢方エキス製剤の品質管理のみならず、漢方処方によっては薬効に大きく影響を及ぼす要素の一つとなっている。

漢方薬は古来より、味や匂いには意味があると考え、味によって薬効との関係が経験的に明らかになっている。また、漢方薬には特有の香りがあり、香りにも薬効があると考えられているが、系統的な研究は非常に少ないのが現状である。香気成分の分子構造からのアプローチ、さらに嗅覚受容体への親和性などの研究により、漢方薬の香気成分の重要性が科学的に解明されていくものと思われる。

【参考文献】

- 1) Hoshi Y, et al.: Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. Appl Physiol 90: 1657-1662, 2001
- 2) 原田正敏 (ほか): 牡丹皮の薬理学的研究(第2報) ペオノールの抗炎症作用、ストレス胃エロージョン抑制作用、胃液分泌抑制作用ならびにその他の薬理作用。薬学雑誌 92: 750-756, 1972

【訂正とお詫び】

- No.62のBASIC RESEARCHにおいて誤りがありました。訂正してお詫びいたします。
- P25 左段 上から5行目～7行目および図3
誤) 血清BDNF濃度高値群(25ng/mL以上)→ 正) 血清BDNF濃度低値群(25ng/mL未満)
誤) 血清BDNF濃度低値群(25ng/mL未満)→ 正) 血清BDNF濃度高値群(25ng/mL以上)
 - p25 右段 下から8行目
誤) 試験開始時で低かった被験者→ 正) 試験開始時で高かった被験者

漢方腹診考～症候発現のメカニズム～

寺澤 捷年 著

発刊の辞

昨年、嶋田 豊教授が富山市で主催された日本東洋医学会学術総会で私は特別講演の機会を与えて頂きました。何か新規性のある話題をと考えていた折に、噴門部痙攣と推測される「固形物が食道に痞えて食べられない」という患者に遭遇。強い心下痞鞭を伴っていましたので、利膈湯を処方。さらに背部の俞穴の凝りに鍼施術をしたところ、帰路にハンバーグライスを食べたというビックリする結果となりました。そこで背部の俞穴や新たに見いだした棘下筋の硬結(寺澤ポイント)、あるいは『井見集』に記されていた痞根などへの鍼刺の効果を検討し、様々な腹候の発現メカニズムを明らかにすることが出来ました。臍傍やS状部、回盲部の圧痛も「血海」などへの鍼刺で消失するのです。

そこで、研究の範囲を拡大し、腹診で見られる全ての腹部症候(腹候)の発現のメカニズムを神経生理学、解剖学、MRIとCT画像、超音波エコー画像などで明らかにすることができました。未だ不明な点や推測に留まる部分も多々ありますが、2016年の時点での見解として提示しました。

目次は第1章：腹診法の概説、第2章：腹力、第3章：腹部鼓音、第4章：心下痞鞭、第5章：腹直筋攣急、第7章：胃部振水音、第8章：腹部動悸、第9章：小腹不仁と正中芯、第10章：鼠径部の筋緊張と圧痛、第11章：瘀血の圧痛点、第12章：終章です。

各章の構成はたとえば、第5章・心下痞鞭の項は

- ① 字義
- ② 診察法
- ③ 立位診による心下痞鞭の検出
- ④ 心下痞鞭と証
- ⑤ 心下痞鞭の発現メカニズム

と、なっています。

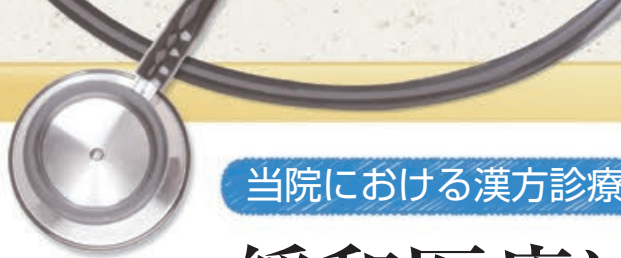
終章では「発現のメカニズムが分かったとして臨床的にはどのような意義があるか？」という疑問に答え、さらに今後に残された課題を整理しました。

漢方2000年の歴史を塗り替える画期的な著作と自負しています。

「あかし出版」(神保町)のHP(<https://www.akashishuppan.com>)から購入申し込みができます。



著書名：漢方腹診考～症候発現のメカニズム
 出版社：あかし出版
 定 価：5,400円(税込)
 体 裁：A5版168頁
 刊行日：2016年10月



当院における漢方診療の実際

緩和医療において 期待される漢方治療

日本赤十字社 姫路赤十字病院 緩和ケア内科 副部長 福永 智栄 先生



1998年 三重大学医学部 卒業
1999年 大阪府立母子保健医療センター 麻酔科レジデント
2004年 兵庫医科大学 皮膚科 臨床助手
2006年 兵庫医科大学 疼痛制御科学・ペインクリニック部 助教
2014年 日本赤十字社 姫路赤十字病院 緩和ケア内科 副部長

かつて、末期がん患者が治療対象と見なされていた緩和医療は、2006年に制定された「がん対策基本法」を契機にがん治療において大きく注目されるようになり、2015年に策定された「がん対策加速化プラン」ではさらにその充実が謳われている。一方で、全人的なアプローチを基本とする漢方が、緩和医療領域においても近年、注目されている。姫路赤十字病院緩和ケア内科の福永智栄先生は、日常診療に漢方治療を積極的に取り入れることで、より高い治療効果をあげておられる。“患者さんに常に寄り添いながら、患者さんの苦痛を和らげる”医師であり続けたいとおっしゃる福永先生に、緩和医療領域において期待される漢方治療の実際をお伺いした。

長年にわたり地域医療に貢献している姫路赤十字病院

当院は、1874年に創立された姫路城廊内の病院(1882年に飾磨県立病院)が1908年に日本赤十字社兵庫県支部の管理下となり、現在の姫路赤十字病院として創立されました。過去には多数の軍患者を収療した時期もありましたが、1957年に総合病院となり、2008年には創立100周年を迎えました。

当院はこのような非常に歴史のある病院ですが、現在は兵庫県中播磨地区の地域医療支援病院として、さらに地域がん診療連携拠点病院、地域周産期母子医療センター、災害拠点病院として、地域の皆様に質の高い医療をご提供しています。

当院の緩和ケア内科の概要

当科では、当院で治療中のがん患者さんの疼痛緩和・症状コントロールを診療の主体としています。さらに、私がペインクリニック医であることから、オピオイドなどの薬物療法だけでなく神経ブロック療法も施行しているという特徴があり、地域の紹介患者さんも診療しています。また、地域がん診療拠点病院として病診連携を図ることで質の高い緩和医療をご提供できるよう、がん疼痛治療における

コーディネーターの役割も担っています。

当院は急性期病院のため緩和ケア病棟は設置していませんが、緊急時用に緩和ケア病床として5床が設置されており、緩和ケアチームが治療・ケアを行っています。緩和ケアチームは、緩和ケア医と看護師、薬剤師、ソーシャルワーカー、臨床心理士などがコアのメンバーですが、内科や整形外科、放射線科の先生にも協力メンバーとして参画していただいています。

また、各病棟に配置されているリンクナースが疼痛などでお困りの患者さんを拾い上げ、緩和ケアチームに依頼するというシステムもあります。

緩和ケア内科における漢方治療の実際

● 当科における漢方治療の現況

当科では積極的に漢方治療を行っています。実際に、2016年1月～5月に当科で診療した323名中34名の患者さんに漢方薬を処方しています(図1)。

漢方薬だけで患者さんが訴えるすべての症状を取り除くことは決して容易ではありませんが、患者さんの苦痛を少しでも緩和できるため、治療において漢方は大きな武器になっています。

● 補剤の使い分けの考え方

全身倦怠感や食欲低下などの症状は、コントロールが難しい場合が多いのですが、このような患者さんには補剤が奏効することを多く経験します。

補剤の使い分けについては星野恵津夫先生(がん研有明病院)のお考えに基づき、がんの治療中に疲労感や倦怠感、食欲低下などの症状を訴える患者さんには、第一段階として補中益気湯を選択します。病状の進展に伴い気血両虚を呈するようになると第二段階として十全大補湯、さらに体力が消耗し呼吸器症状を伴う場合は第三段階として人參養榮湯を選択しています。この他に、食欲がなく常に胃が重いという患者さんには六君子湯も良い適応です。さらに全身が衰弱した場合の選択肢に茯苓四逆湯がありますが、そのような状態になるとむしろ他の症状の緩和を目的に、たとえば咳嗽に麦門冬湯、冷えに真武湯など、比較的患者さんが服用しやすい漢方薬を処方しています。

私は補剤の中でも特に補中益気湯を好んで処方しているのですが、そのきっかけとなった症例をご紹介します(図2)。脾頭部がん・リンパ節浸潤と診断され、疼痛緩和を目的に紹介受診された60歳代の男性です。オピオイドの導入と腹腔神経叢ブロック療法を施行中に倦怠感、食欲の低下がみられたため補中益気湯を処方しました。そうすると症状は軽減し、さらに2回目の腹腔神経叢ブロック療法を施

図1 当科での漢方薬の使用状況 2016年1月～5月

漢方薬の処方患者: 34名(323名中)

漢方薬処方内訳(重複あり)

倦怠感・食欲低下: 9名、リンパ浮腫: 6名、腹痛: 5名、末梢神経障害: 4名、口内炎: 4名、咳嗽: 3名、冷え: 2名、こむら返り: 2名、便秘: 2名、抑うつ: 2名、手足症候群: 1名、寝汗: 1名

頻用処方

五苓散、補中益気湯、十全大補湯、八味丸、当帰四逆加呉茱萸生薑湯、黄連解毒湯、半夏瀉心湯、安中散、桂枝加芍薬湯、芍薬甘草湯、麦門冬湯、温清飲

その他、緩和医療で有用な漢方薬

六君子湯、人參養榮湯、加味帰脾湯、真武湯、牛車腎気丸、大建中湯、半夏厚朴湯、茯苓飲、抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、麻子仁丸、桃核承気湯、九味檳榔湯

図2 補中益気湯が奏効した症例

【症 例】60歳代 男性

【診 断】脾頭部がん、リンパ節浸潤

【主 訴】腹部・背部痛

【既往歴】高血圧、腎結石、C型肝炎

【現病歴】上記にて当院外科を受診。化学療法・放射線療法を施行予定も痛みが強く、症状緩和の目的で当科を紹介受診。持続痛あり。ジクロフェナクナトリウム坐薬を使用。

【治療経過】オピオイド導入、腹腔神経叢ブロック施行後、痛みの軽減がみられ、治療継続が可能となった。治療中に倦怠感・食欲低下がみられたため補中益気湯(7.5g)を処方。腫瘍の縮小効果と症状の軽減効果が認められた。

一旦、緩解にもっていくことができたことと、再発後も症状コントロールを図ることができ、患者のQOL向上につながった。



行できました。西洋医学的治療の効果に加え、補中益気湯が患者さんの状態に好影響を与えたのではないかと思います。

● 漢方処方の際の工夫

がん患者さんは主科で非常に多くの薬剤が処方されているので、さらに漢方薬を服用することに少なからず抵抗感があります。そこで、漢方薬を処方する際には必ず服用の可否をお聞きしています。しかし、実際に漢方薬を服用していただくと多くの患者さんはその良さを実感してくださいし、治療上で良い印象があります。たとえば、オピオイドによる吐き気が原因でオピオイド抵抗性の患者さんに、NSAIDs(セレコキシブ)と安中散を併用したところ“鎮痛の質”が良くなることや、芍薬甘草湯の併用で鎮痛効果が増強されるなど、もう少し痛みを取りたいという時の“もうひと押し”に漢方薬を併用する意義を実感しています。

もちろん、漢方薬を服用していただくための工夫も必要です。たとえば、粉薬は飲みにくいとおっしゃる患者さんには錠剤や、八味丸のように丸剤を処方します。また、がん患者さんの多くは1日3回の服用が難しいため、西洋薬も含めて1日2回の処方にしていますが、その点で1日2回服用製剤は非常に使いやすいという印象があります。

“患者さんに常に寄り添いながら、患者さんの苦痛を和らげる”医師であり続けたい

緩和医療は、患者さんの全人的な苦痛を和らげることによりQOLの向上を目指す医療ですが、この考え方は緩和医療に限らず、すべての医療に共通していると思いますし、漢方にも通じるところがあります。

漢方には西洋医学にない良さがありますので、漢方と西洋医学のそれぞれの良さを活かしながら、さらに二つの医学を融合できるような医療ができるようになりたいと思っています。そして、漢方の良さを患者さんだけでなく、広く医療に携わる皆様にもお伝えしていきたいと思っています。

そして漢方を活かしながら、“患者さんに常に寄り添いながら、患者さんの苦痛を和らげることができる”医師であり続けたいと思っています。

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

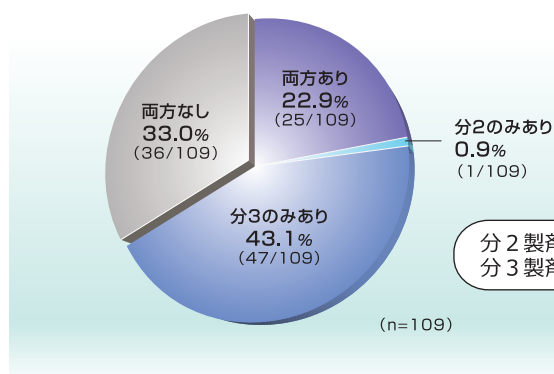
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

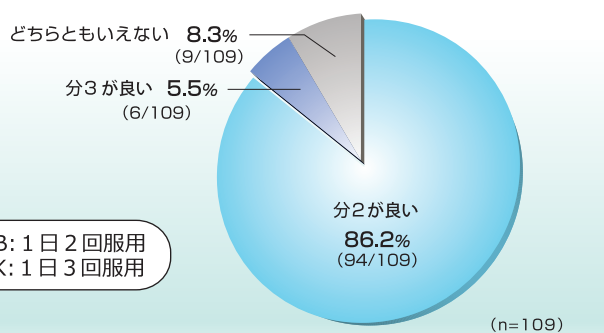
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 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。



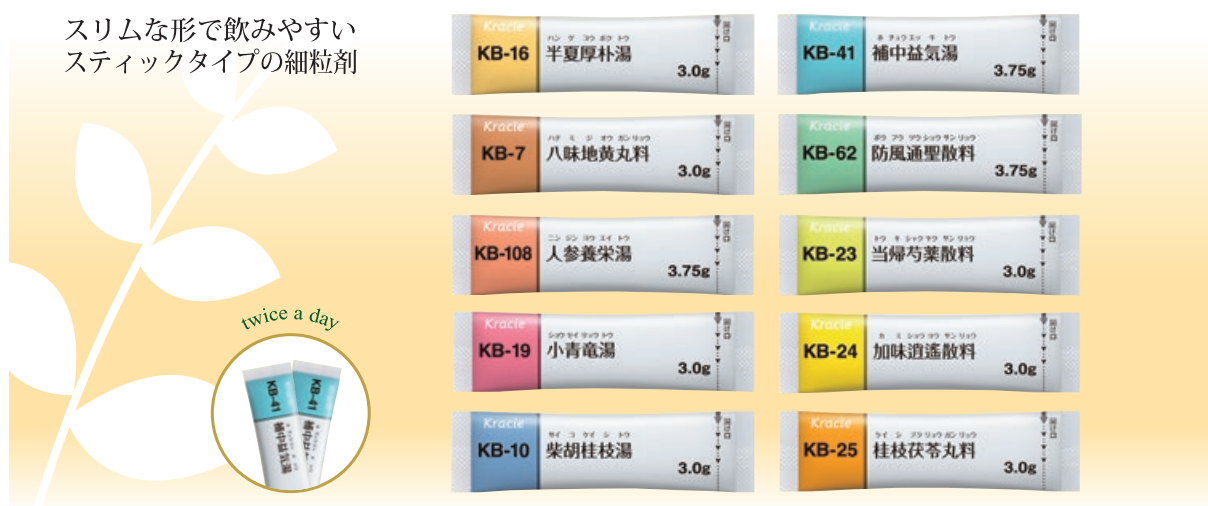
■ 製剤に対する印象

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。