

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、痲痛する者を治す」、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、癬皮スコア(↓) 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