

No.
64

phil 漢方

特別対談

痛みの治療における 漢方治療の可能性

漢方臨床レポート

- 瘡瘍患者に対する十味敗毒湯の作用機序の検討
ー抗酸化作用と瘡瘍改善との関係についてー
- フレイルと人參養榮湯
- ほてりに対する白虎加人參湯エキス錠の
臨床効果に対する検討
- 耳鼻科領域における口渴に対する
白虎加人參湯の有用性の検討
- 精神科領域における柴朴湯の有用性
ー抗不安薬減薬の試みー

■ 特別対談 痛みの治療における漢方治療の可能性 3

健友堂クリニック 院長 菅原 健 金沢大学附属病院 漢方医学科 臨床教授 小川 恵子

■ 漢方薬理・最前線 補中益気湯 ① 10

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

■ 漢方臨床レポート

【文献レビュー】

痤瘡患者に対する十味敗毒湯の作用機序の検討 ー抗酸化作用と痤瘡改善との関係についてー 14

野本真由美 スキンケアクリニック 野本 真由美

フレイルと人参養栄湯 17

医療法人向坂医院 向坂 直哉

ほてりに対する白虎加人参湯エキス錠の 臨床効果に対する検討 20

ヒフ科クリニック かつみ リンド 知子

耳鼻科領域における口渴に対する 白虎加人参湯の有用性の検討 22

ヤタケ耳鼻咽喉科医院 矢武 克之

精神科領域における柴朴湯の有用性 ー抗不安薬減薬の試みー 24

土浦メンタルクリニック 上月 英樹

■ セミナー開催情報

第9回医師のための夏季漢方入門セミナー (東京女子医科大学附属東洋医学研究所) 第7回若手医師のための漢方医学セミナー (日本中医学会、日本TCM研究所、クラシエ薬品株式会社) 27

■ 漢方BREAK アトピーの真実と漢方治療の有用性 ー炎症は抑えるべからず助くるべきであるー 28

栗が丘クリニック 荒井 恵子

■ BASIC RESEARCH

コルチコステロン誘発うつ病モデルマウスに対する 抑肝散加陳皮半夏の効果 30

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、藤田 日奈

■ 当院における漢方診療の実際 脳神経外科領域における漢方治療の可能性 32

医療法人伊豆七海会 熱海所記念病院 脳神経外科 部長 阿南 英典



金沢大学附属病院 漢方医学科
臨床教授

小川 恵子 先生



健友堂クリニック（山梨県）院長

菅原 健 先生



痛みの治療における 漢方治療の可能性

高齢化が急速に進行するわが国において、慢性疼痛対策は喫緊の課題である。疼痛治療の主体は薬物療法であり、近年では弱オピオイドなど治療薬の選択肢も増えている。しかし、痛みの種類や根底にある原因疾患は多彩であり、満足できる効果が得られないような難治性疼痛に遭遇することも少なくない。そのような中で、痛みに対する漢方治療が注目されており、難治性疼痛に対する臨床報告も散見される。そこで今回は、麻酔科医として漢方薬による疼痛治療に携わり、さらに附子を中心に漢方薬の鎮痛メカニズムの研究を続けておられる健友堂クリニック 院長の菅原健先生をお招きして、金沢大学附属病院 漢方医学科 臨床教授 小川恵子先生と「痛みの治療における漢方治療の可能性」について討論していただいた。



I 難治性疼痛に対する 漢方治療の実例

2016年後半に多くみられた湿疹を伴う難治性疼痛

小川 今回は、痛みの治療のご専門でいらっしゃる菅原健先生をお招きして、疼痛治療における漢方治療の可能性について考えたいと思います。先生は長年、附子の鎮痛作用についてご研究をされてきたと伺っています。

菅原 私は、大学卒業後に麻酔科に入局し、修治附子末の作用メカニズムについて研究を長年続けています。ですか

ら、漢方の世界には痛みの治療から入りました。痛みの漢方治療というと附子が配合された漢方処方を使われる機会が多いと思います。

小川 特に慢性疼痛の治療には欠かせない生薬です。

菅原 当院でも疼痛を訴える患者さんが多く来院されますので、附子が配合された方剤を使用する機会が多いのですが、昨年は痛みを主訴に受診される患者さんで、湿疹を合併している難治例が多いという印象がありました。このような症例は疼痛を主訴に大学病院や他院で診療を受けられますが、痛みが改善しない難治例と診断されて当院をご紹介いただくケースが多くあります。



菅原 健 先生

1997年 山梨医科大学医学部 卒業
同附属病院、山梨県立中央病院 麻酔科に勤務
2002年 山梨医科大学医学部麻酔科学講座 助手
2003年～山梨大学医学部附属病院 漢方外来担当
2011年 山梨大学医学部附属病院 非常勤講師
同 年 健友堂クリニック 院長

小川 症例をご紹介いただきながら、痛みの漢方治療について考えたいと思います。

症例①－65歳 男性 上腕部の痛み

菅原 症例は65歳の男性で、主訴は上腕部の痛みです。マッサージに2週間通ったのですが、痛みが改善しなかったため当院を受診しました。痛みを訴える上腕部には湿疹が出ており、皮膚をよく見ると毛穴や傷口が見えるところがあります(図1)。ところが、痛みがあるのは湿疹のない部分なのです。

小川 痛みは表層にあるのですか。

菅原 比較的表層に近い部分ですが、それが治療上の大きなポイントになります。このような痛みは瘡毒の内攻と考えて治療します。瘡毒の内攻で痛みが出現する場合は、湿疹が出ると痛みは治まるので発表薬を用います。この症例には升麻葛根湯と桂枝加黄耆湯を処方しました。瘡毒発表の方剤には十味敗毒湯と升麻葛根湯がありますが、このような場合は升麻葛根湯の方が痛みのコントロールには良いと思います。痛みの種類は神経痛なので附子剤でも良い

かもしれませんが、このような症例には桂枝加黄耆湯が効くことを経験的に知っていましたので、升麻葛根湯と桂枝加黄耆湯の併用としました。

小川 痛みと湿疹を合併するような症例は多いのですか。

菅原 湿疹が出ようとしているが、出なくて痛むというケースは意外と多くて、去年は毎日一人のペースで来院されていました。このような症例は、湿疹が出てしまえば痛みも治まります。

小川 時期的にはいつ頃から来院されるのですか。

菅原 夏を過ぎたころからです。

小川 そうすると温病ですね。

菅原 私もそう思いましたので、温病としての発表薬を用いました。

小川 だから升麻葛根湯ということですね。

菅原 本来なら十味敗毒湯が第一選択なのかもしれませんが、私は痛みを伴って内攻している場合に十味敗毒湯で痛みをコントロールできた症例を経験していません。このような瘡毒の内攻に伴う痛みがある場合は升麻葛根湯が良いと思います。

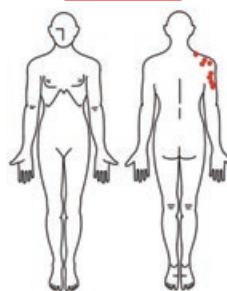
小川 おそらく肌に働くので、葛根が入っていた方が良いでしょうね。

菅原 痛みを訴える患者さんを診る場合、湿疹の有無を確認していただくことが重要だと思います。湿疹が出ていれば「瘡毒の内攻」を念頭に置いた方が治療しやすいと思います。

図1 症例①

【症例】65歳 男性
【主訴】上腕部の疼痛
【病歴】マッサージに2週間通ったが治らないため、当院を受診
【所見】下図・写真参照
【経過】瘡毒の内攻と考え治療。升麻葛根湯＋桂枝加黄耆湯を処方

疼痛の部位



疼痛の部位(写真)



健友堂クリニック 菅原 健 先生 提供

症例②－45歳 女性 頸椎ヘルニア・硬膜外ブロック

菅原 症例は45歳の女性で、職業はダンサーです。他院整形外科で頸椎ヘルニアと診断され、頸部硬膜外ブロックの依頼で紹介されました。ところが、上腕の痛みが^{まだら}斑状なのです。

小川 痛い部分に皮疹は出ていたのですか？

菅原 皮疹は出ていません。皮神経が動かなくなると麻酔がかかったように発汗異常が現れるのですが、そのような領域が^{まだら}斑状に存在して痛いのです。最初は肩が痛くて眠れないほどだったということですが、当院受診時には痛みが移動して、上腕から指先が痛いという状態でした。ヘルニアにしてはおかしいと思いましたので超音波検査を施行したところ、神経根のC5とC6の間にハイポエコイックな水の所見がみられました(図2)。膿が浸出液だと思うのですが、C5の周囲は完全に水で満たされて、それがC6を侵し始めていました。この症例も瘡毒や癰毒と考えて治療して良いと思ったので、硬膜外ブロックは行わずに抗生剤と荊芥連翹湯を用いました。

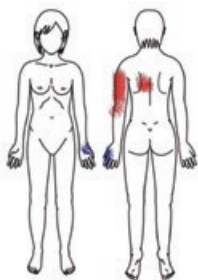
小川 血液検査結果はどうでしたか。

菅原 炎症反応はありましたが、白血球数は約4000/ μ L、CRPは(±)だったので、感染しているが体の免疫が十分に反応できていない状態と思われました。このような症状は、非常に疲れている時に現れます。ちなみに昨年の夏は、明らかに膿んでいるにもかかわらず白血球数は5000/ μ L

図2 症例②

【症例】45歳 女性
【主訴】右肩の痛み(痛みで眠ることができない)
【病歴】他院にて頸椎ヘルニアと診断され、硬膜外ブロックにて紹介受診
【所見】下図・超音波画像を参照
【経過】瘡毒と考え治療。抗生剤＋荊芥連翹湯を処方。2週間後、餘毒をとるために黄連解毒湯、白血球数低値に補中益気湯を併用

疼痛の部位



超音波画像所見



健友堂クリニック 菅原 健 先生 ご提供



小川 恵子 先生

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

以下の方が非常に多くいらっしゃいました。

小川 荊芥連翹湯は解表薬ですが、解表といっても内部にも効くというように解表の幅が広いですから、そのような観点から選択されたということですね。

菅原 ご指摘のとおりです。この症例は明らかに表面よりも頸の中に入っていたので十味敗毒湯では発表できませんから、荊芥連翹湯で内消させてしまう方が良いと考えました。2週間後に痛みは消失したのですが、^{まだら}斑状の痛みが指の方に移ってきて皮膚が爛れてきました。そこで餘毒をとるために黄連解毒湯と、白血球数が非常に低かったので補中益気湯を併用しました。

小川 内攻しないで発表させたいということで、単純に気血を補う処方ではなく、升麻が配合されている補中益気湯を選択されたのでしょうか。

菅原 おっしゃるように補中益気湯には升麻が配合されているので、このような症例に使いやすいのです。内攻させないように内を強くするためには黄耆建中湯でも良いのですが、升麻が配合されている補中益気湯を選択しました。

小川 2症例をご紹介いただきましたが、いずれも内傷があったのでしょうか。たとえば、非常に疲れていたという

ように、内攻しやすい状態だったのでしょうか。

菅原 当院は山梨県甲府市にありますが、昨年夏の山梨の暑さは異常でしたので、かなり消耗していたと思います。

小川 最後に補剤を調理に使うというのは理にかなっていますね。

症例③—40代 女性、肩の痛み

菅原 症例は40代の女性で、主訴は肩の痛みです。症例①と同様に湿疹が出ていますが、痛みは湿疹が出ていないところにあります。この症例も瘡毒の治療に升麻葛根湯、十味敗毒湯や荊芥連翹湯を候補として考えたのですが、脈が微細で“超”虚脈でしたので、真武湯を選択しました(図3)。

小川 ちなみに症例①、②の脈証はどうだったのですか。

菅原 比較的実の要素はありました。また、「先表後裏」の原則があるので、よほど虚していなければ最初は發表薬を使いますし、その方が治りは良いです。ただ、この症例は中が弱すぎて發表薬を用いても出てこないと思ったのです。

小川 陰証の方だと思いますが、たとえば脈が沈微細でも發表させたいなら麻黄附子細辛湯という選択肢もあると思います。

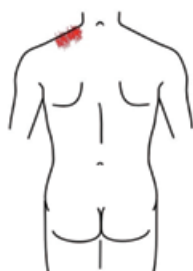
菅原 確かに麻黄附子細辛湯も選択肢の一つだと思います。ただ、麻黄附子細辛湯は非常に気怠そうで眠そうに見える方が適応ですが、この方はより陰病ではないかと考えました。

小川 おっしゃるように衛気が足りませんからね。小倉重

図3 症例③

【症例】40代 女性
【主訴】肩の痛み(湿疹のある部分に痛みはない)
【所見】下図・写真を参照
【経過】瘡毒の治療を考えると、脈が“超”虚脈のため、真武湯を処方。4週間後の再診時には湿疹、痛みは消失していたため、瘡毒の治療はせず

疼痛の部位



疼痛の部位(写真)



健友堂クリニック 菅原 健 先生 提供

成先生の口訣に真武湯を用いる方は「困すれども窮することなし」とあるように、さほど大変そうではない方ということですね。

菅原 そのとおりで、真武湯の人は意外としっかりしていそうに見えます。この方は、4週間後には湿疹も痛みもなかったため、その後も瘡毒の治療は必要ありませんでした。

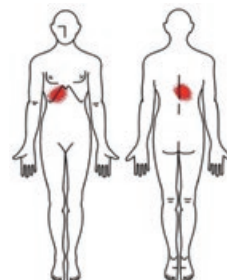
症例④—70代 男性、心窩部痛と背部痛

菅原 症例は70代の男性で、心窩部痛とその真裏の背部痛を主訴に当院を受診した患者さんです。2年前にも同じ部位の痛みで来院されたのですが柴陷湯で改善したので、今回も柴陷湯の処方を希望されました(図4)。しかし、結胸の兆候はありませんし、瀉心湯類が効くタイプの心下痞硬、柴胡剤の使用目標となる胸脇苦満もありません。ちょうどその頃に瘡毒内攻の患者さんが多かったこともあり、方輿輓に「斑疹を発する前に腹痛する事あり。其時は常の腹痛と別なき也」と記されています(図5)。そのよ

図4 症例④

【症例】70代 男性
【主訴】心窩部痛とその真裏の背部痛
【病歴】2年前も同じ部位の痛みで来院、柴陷湯で症状が消失したため、今回も柴陷湯の処方を希望
【所見】痛みの部位：下図参照
【経過】3日後に再来院。重症の帯状疱疹に見えるが、水疱が出て、内臓の痛みは消失、皮疹も痛まない

疼痛の部位



疼痛の部位(3日後)



健友堂クリニック 菅原 健 先生 提供

うな場合には麦門冬湯が痛みを緩和することを経験的に知っていましたので、麦門冬湯と解毒のために黄連解毒湯を処方しました。湿疹が出たら来院するように伝えておいたところ、3日後に来院され、結果として带状疱疹が出ました。ところが带状疱疹が出てしまったら痛みは消失したのです。非常に痛そうな带状疱疹ですが、本人は「痛みがなくなって良かった」とおっしゃいますし、1週間ほどで皮疹も消失しました(図4)。もちろん、抗ウイルス薬も併用しています。ちなみにこのような症例には、方輿輞によれば手捻散という処方を使うのだそうです(図6)。

小川 おもしろい処方ですね。駆瘀血剤が多いので表証に良いかもしれませんが、筋肉にも良さそうですね。

菅原 中の動かない痛みは瘀血と考えると、意外と当たり

ます。たとえば、脳梗塞後の視床痛には桃核承気湯や桂枝茯苓丸が効きます。瘀血による痛みの特徴は、痛みが動き回らずにいつも同じところにあるのが特徴なのですが、そのようなときには駆瘀血剤を処方すると良い結果が得られます。

小川 おっしゃるとおりだと思います。私はそのような場合に疎経活血湯を使い、それでも足りない駆瘀血剤を足します。疎経活血湯には竜胆、白芷も配合されているので、しびれのような痛み、視床痛のような症状には良いように思います。



疼痛治療における麻黄附子細辛湯

小川 菅原先生は麻黄附子細辛湯をあまりお使いではないということですが、私は頭痛や疼痛に比較的使用する機会が多くあります。先ほどもご紹介いただいた方輿輞に「是は頭痛脉沈細にして、足先など冷え、しみて熱証もなく、其くせ能診察するに、陰症で有て陽症の様にのみゆると云に用ゆ」と記されています(図7)。これはどのようなことかと思っていたのですが、陰症の頭痛によく使っていたということだと思います。特に「脉のみあてなる也」とありますので、脈証をみるのが大切ですね。麻黄附子細辛湯は、後ろからの痛みにも効く印象があります。先生のクリニックには大後頭神経痛の軽いもの、というような頭痛の患者さんは来られませんか。

菅原 当院を受診される患者さんの多くは症状の強い方が多いので、そのような患者さんはほとんどいません。

小川 当院にはこのような方も多く来院されます。麻黄附子細辛湯は「後通の衛氣」を成り立たせる薬なので、表面がピリピリして痛む、あるいは膀胱系の痛みのようなところ

図5 方輿輞の瘡毒内攻による腹痛 方輿輞卷之十四

○斑疹を發する前に腹痛する事あり。其時は常の腹痛と別なき也。斑疹の腹痛は斑疹發するときは止むもの也。若くは止む者も毒甚しき也。最初には常の腹痛が斑疹の腹痛からぬ故に、常の腹痛の手当をする也。斑疹による事見へたらば、腹痛を棄て斑疹を治する也。毒甚き者は、手捻散を兼用する也。手捻散は瘡毒の腹痛を治する方也。斑疹を發せんとして腹痛する者ならば、浮萍散敗毒の類にて發すべし。斑疹するに従てやむ者也。又休息して出沒する者あり。疹出れば痛やみ、没すれば復發するあり。又發してしまふて表証も去たるに、腹痛不已者あり。夫には手捻散効あり。此方もと活効法に出たる方也。痛よく治するもの也。病人疥癩を發し温泉に浴して後積氣の如になり腹痛不已。予意なく、是疥癩の毒なるべしと。即手捻を與るに、一服にして全愈す。風疹に咽にかゝる者あり。是はむつかし。腹痛は大事なきもの也。又傷寒中に風疹出て、一日急に引きこむ事あり。可恐症なり。熱病中の發斑も常の斑も治法は一なり。先最初浮萍湯などにて大氏愈るもの也。若三十日を歴ても不愈ものは、東洋赤小豆湯など効あり。

健友堂クリニック 菅原 健 先生 ご提供

図6 方輿輞にある手捻散の条文

手捻散 回春 治當歸時腹痛不醫其痛着在中腕乃熱毒凝滯血作痛也
牛蒡 芍藥 桃仁 大黃各五分 紅花四分 桂枝一分半 右六味水煎服
○收斂のとき腹痛する者大分ある者なり。此方主之。凡收斂のときの腹痛は皆毒痛也。何れも餘の痛はなきもの也。其處へ此方を用れば手ぎわに止むものなり。前かたに此方桂枝加大黃を用てみれば、手捻ほどに効なき也。又此方活用して小瘡の内攻して腹痛し、或濕毒にて腹痛する者に用てみるによく効あるなり。
○此腹痛は柴胡や建中にて治せぬもの也。此方發斑などの熱毒さかんにして腹痛するなどにも効あるものなり。

健友堂クリニック 菅原 健 先生 ご提供

図7 方輿輞の麻黄附子細辛湯

頭痛足冷氣逆其脉沈細者
麻黄六分細辛六分附子
右三味以水二合四勺煮取九勺

- 是は頭痛脉沈細にして、足先など冷え、しみて熱証もなく、其くせ能診察するに、陰症で有て陽症の様にのみゆると云に用ゆ。此症まれに有ものなり。
- 此症こゝには用にくき者にて、脉のみあてなる也。足冷と計りあれども、手足ともに冷るもの有也。此主治にある症に限る事にあらず。何でも少陰に有べき症状ありて、頭痛のるに此方を用ゆ。

金沢大学 小川 恵子 先生 ご提供

で、なおかつ比較的表面の痛みが適応になります(図8)。肩こりなどを伴う深い痛みであれば葛根湯などが有効です。麻黄附子細辛湯は後頭部の痛みには効果がありますが、ご指摘いただいた皮疹を後頭部では見ていなかったため、今後は注目したいと思います。



III 附子の鎮痛効果のメカニズム

附子は最強の鎮痛薬

小川 菅原先生は長年、附子の研究をされてきたと伺っています。先生の研究成果も含めて附子の薬理作用についてお聞かせください。

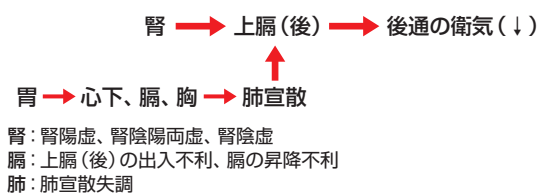
菅原 附子が配合された漢方処方では鎮痛効果を有することが確認されています。私は、長年にわたって附子の鎮痛効果とそのメカニズムを研究してきました。

まず、附子の鎮痛効果をSeltzerモデルという坐骨神経を部分的に結紮した部分損傷モデルマウスで検討したところ、附子は用量依存的に痛みを抑制することを確認しました。さらに、アロディニアマウスという触覚刺激に痛み反応を示すマウスによる検討を行いました。痛みの電気信号は脊髄後角細胞を通るのですが、その時にc-fosというタンパクが発現します。そこで、c-fosの発現を附子投与群と非投与群で比較検討したところ、附子投与群で明らかにc-fosの発現が抑えられました(図9)。このことから、附子は直接的に脊髄後角神経に通る電気信号を阻害して

いることがわかりました。

この結果から考えられる附子のメカニズムとして、一次ニューロンである後根神経節に対して附子が抑制的な役割を果たすのか、さらに二次ニューロンの疼痛増強の要因であるグリア細胞に附子が抑制的に働くか、ということに

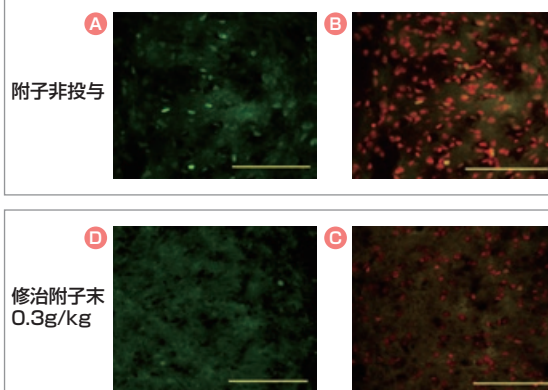
図8 手背・足背系の冷え(後通の衛気の領域)



江部洋一郎「経方医学」より

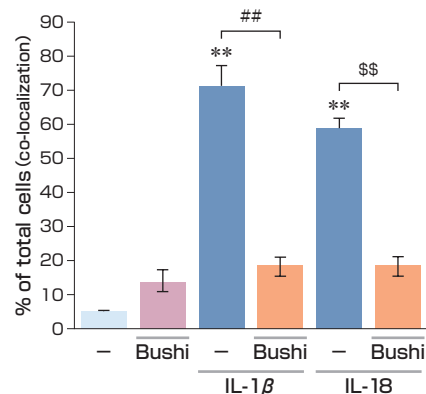
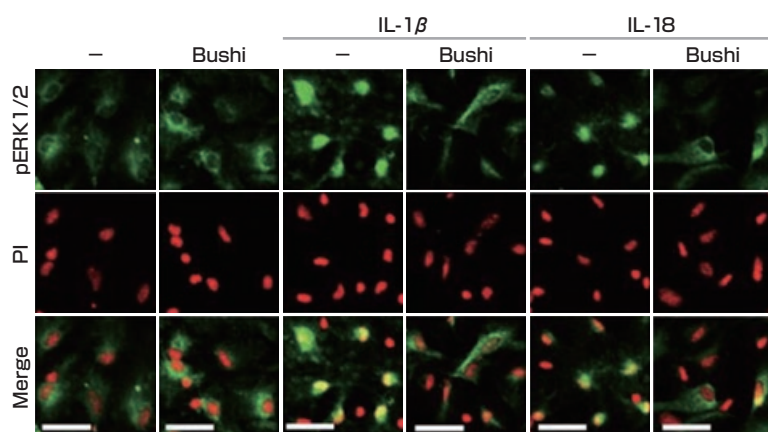
図9 附子とc-fos

附子を与えたアロディニアマウスでは脊髄中のc-fos発現は抑えられる



健友堂クリニック 菅原 健 先生 ご提供

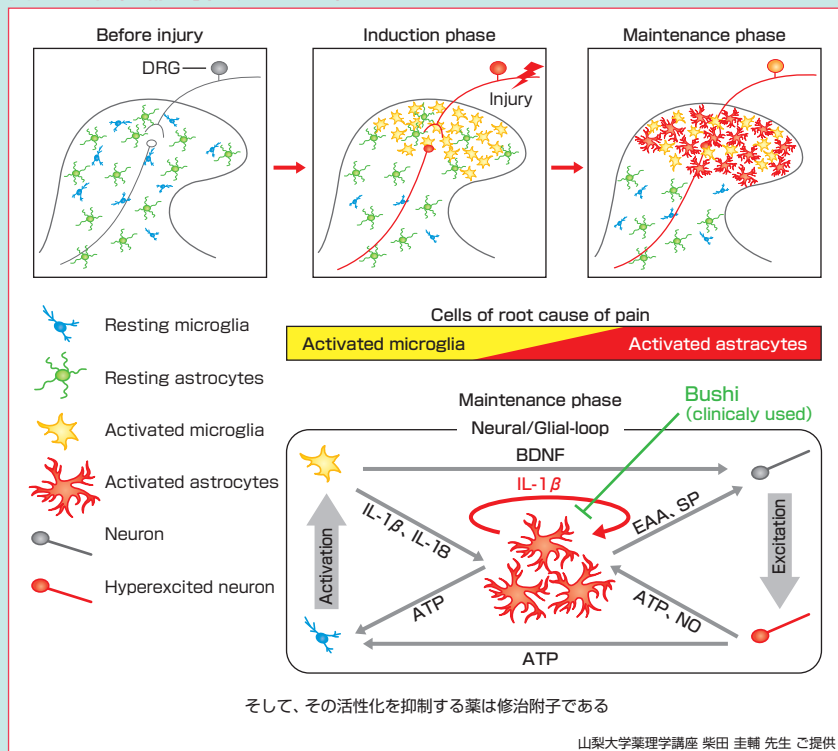
図10 附子はIL-1によるpERKの発現を抑制する



** : p<0.01 vs control, ## : p<0.01 vs IL-1β
\$\$: p<0.01 vs IL-18

Shibata K, et al.: Plos one. 2011; 6: e23510

図11 慢性痛を引き起こす主役はアストロサイトである

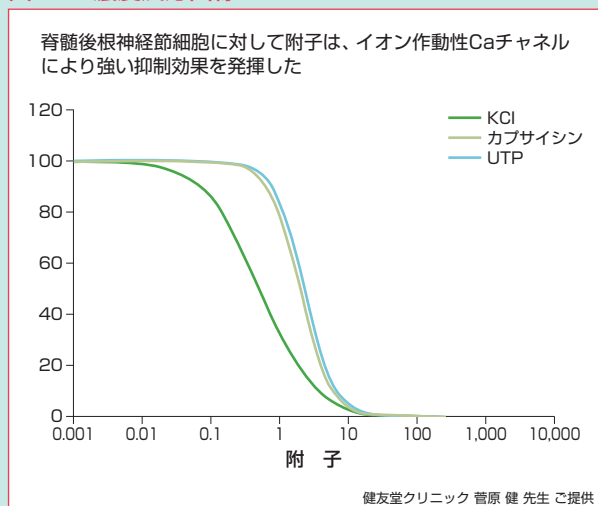


菅原 実際にパロキセチンを使用しても疼痛のコントロールが出来ない症例をいくつも経験していましたので、このメカニズムに疑問を持ちました。そこで、グリア細胞の専門家でいらっしゃる山梨大学薬理学講座の小泉修一教授に相談し、その後も研究を続けたところ、附子はアストログリア(星状膠細胞)の活性化に関与しているpERKというタンパクの発現も抑制していることがわかりました(図10)。しかも、附子の薬理作用を追跡し続けているうちに、アストロサイトは慢性疼痛を引き起こす主役であることが明らかになったのです(図11)。

小川 すごい発見ですね。

菅原 次に、痛み刺激物質のカプサイシンやATP、カリウムで刺激した後根神経節細胞の細胞内Ca濃度の上昇を見たところ、附子は少なくともイオン作動性Caチャンネルを用量依存的に抑制することがわかりました(図12)。

図12 濃度反応曲線



この結果は、実験系に多少の問題がありましたので論文化するには至らなかったもので、非常に残念でした。

これらの長年の検討結果から附子が鎮痛効果を発揮するメカニズムは、あくまでも仮説ではありますが、附子はCaチャンネルの抑制効果によってCaのシナプス末端への流入を低下させ、興奮性神経伝達物質の過剰放出を抑制することにより過剰興奮したニューロンを鎮めることで鎮痛作用を発揮すると考えられます。実は、この作用はプレガバリンとまったく同じなので、附子がプレガバリンの役割を担っていることがわかりました。

このように附子は感覚末梢神経の信号が脊髄に伝わる電導路を抑制し、慢性疼痛に深く関わるアストログリアの活性化を抑制するというようにダブルの効果で疼痛抑制効果を発揮することがわかりました。ですから、附子は神経障害性疼痛に対して最強であるはずだと考えています。

小川 大変興味深いお話です。慢性疼痛には医療用麻薬など、最近選択肢も増えてきましたが、菅原先生には漢方でも十分に治療が可能であることをお教えいただきました。本日は痛みの漢方治療について非常に有益なお話をお聞かせいただき、ありがとうございました。

ついて調べてみました。ところがちょうどその頃に、グリア細胞と慢性疼痛との関連に関する報告が散見されるようになりました。それらの報告では、マイクログリア(小膠細胞)が痛みに関係するとされており、さらにパロキセチンがマイクログリアの活性化を抑制することが示されました。

小川 当院にも、パロキセチンを長く服用され、中止が困難な方がいらっしやいます。

補中益気湯の「方剤薬理シリーズ」^{1, 2)}は、1996年3、4月に発表されているので、本項ではそれ以降に発表された補中益気湯の基礎薬理論文についてまとめる。

正常動物

Terawakiら³⁾は、生薬から調製した補中益気湯(蒼朮か白朮かの記載なし)エキスを75%エタノールで懸濁させ、得られた沈殿(粗多糖画分)を、ヒト常用量の10倍量となるようにマウスに1日1回7日間連続経口投与し、その後、腹腔内マクロファージを採取、リポ多糖(LPS)を含む培地で培養し、培地中の一酸化窒素(NO)の代謝物を測定した。対照群と比較して補中益気湯投与群で有意なNO産生量の増加が認められた。

Yamaokaら⁴⁾は、マウスに医療用補中益気湯エキス原末(以下、HETとする)(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与した。その翌日、リステリア菌の生菌を経口投与し、さらにその12、18、24または72時間後に屠殺した。肝臓中の菌数は72時間後において、パイエル板中の菌数は18時間後において、腸間膜リンパ節中の菌数は18、24、72時間後において、それぞれHET投与群で有意な低値を示した。この作用は、インターフェロン(IFN)- γ 欠損マウスでは認められなかった。マウスにHETを7日間投与後、肝臓およびパイエル板に含まれるマクロファージを採取し、リステリア生菌とともに培養した時、HET投与群において有意な殺菌活性の亢進が認められた。小腸上皮リンパ球を調製し、フローサイトメトリーで解析したところ、HET投与群においてCD8 $\alpha\alpha$ 陽性細胞数の有意な低下と、CD8 $\alpha\alpha$ のIFN- γ 産生細胞数、CD8 $\alpha\beta$ 陽性細胞数、CD8 $\alpha\beta$ のIFN- γ 産生細胞数、CD4陰性CD8陽性のIFN- γ 産生細胞数の有意な増加が認められた。

Choら⁵⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、原末か製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の10倍量、製剤なら7倍量)を32週間連続して、または31週目までは水を投与して32週目の1週間のみ、1日1回強制経口投与しながら飼育した。屠殺後、脾臓細胞を調製した。32週間連続投与した群では、対照群と比較してフローサイトメトリー解析によるNK1.1陽性細胞数の割合、CD8細胞に対するCD4陽性細胞数の割合が有意に高かったが、がん細胞に対するNK活性には差がなかった。1週間だけ投与した群では、フローサイトメトリーでの評価では差が認められなかったが、NK活性は有意に高かった。

以上のことから、補中益気湯は正常状態でも免疫系を賦活させる可能性が示唆された。

今井ら⁶⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の0.6、1.5、3倍量)を飲水として投与しながら14日間飼育した。

その間、60分間の自発運動量(竄回し行動)を測定した。その結果、HET低用量投与群において、5日目における自発運動量が有意に増加したが用量依存性は認められず、それ以外の計測日ではHETの有意な影響は認められなかった。このことから、補中益気湯は正常状態での自発運動量には影響をあたえない可能性が示唆された。

Tohdaら⁷⁾は、生薬から調製した補中益気湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の約1および12倍量)を1日1回4日間ラットに経口投与した結果、対照群と比較して高用量投与群において脳内5-HT₂CR mRNA量が有意に増加した。補中益気湯は5-HT₂CRを賦活化することにより抗うつ薬様効果をもたらす可能性が示唆された。

谷垣ら⁸⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の20倍量、製剤ならヒト常用量の約14倍量)を15週間、混餌により経口投与しながら飼育した。その後、精巣を摘出したところ、対照群と比較してHET投与群では有意な重量の増加が認められ、精囊組織においても過形成が認められた。精子形成に関与するチロシンキナーゼc-kitの精巣におけるmRNA発現量も有意に増加した。このことから、補中益気湯に造精機能がある可能性が示唆された。

Takashimaら⁹⁾は、補中益気湯の腸内細菌への影響を検討した。マウスにHET(蒼朮配合、原末か製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の10倍量、製剤なら7倍量)を1日1回経口投与しながら14日間飼育した。14日後の糞便を採取してRNAを抽出し、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Clostridium*、*Escherichia coli*、*Bacteroides fragilis*の5属についてreal-time PCR法により解析したところ、*E.coli*の有意な増加を認めた。補中益気湯は、腸内細菌叢に何らかの影響をあたえることが示唆された。

幼齢モデル

Yamaokaら¹⁰⁾は、マウス(3または7週齢)にHET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与した。その翌日、リステリア菌の生菌を静脈内投与し、その3または5日目に屠殺した。7週齢マウスと比較して3週齢マウスの対照群では、5日目の脾臓および肝臓におけるリステリア菌数の有意な増加が認められたが、HET投与群ではそれぞれ有意な抑制が認められた。また5日目の脾臓細胞をリステリア死菌とともに3日間培養した時の培養液中のIFN- γ 濃度は、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。次に、3週齢または7週齢マウスにHETを7日間投与後、脾臓細胞からナイロンウールカラムとCD4ビーズによりCD4陽性

T細胞を濃縮し、抗CD3抗体でコートした培養プレートで3日間培養してフローサイトメトリーで解析したところ、細胞内IFN- γ 陽性細胞数は、3週齢マウスでの対照群と比較してHET投与群で有意な高値を示した。また、培地中のIFN- γ 濃度は、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な高値を示した。次にHETを7日間連続経口投与した3または7週齢のマウスにリステリア菌の死菌を腹腔内投与し、3日後の腹腔内浸出細胞を回収した。この腹腔内細胞に含まれるマクロファージ数およびMHCクラスII発現細胞数は、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な高値を示した。この腹腔内マクロファージと、別に7週齢マウスにリステリア菌を接種して6日後の脾臓から調製したT細胞とをリステリア菌の死菌とともに培養し、培養上清中のIFN- γ 濃度を測定したところ、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な高値を示した。

Kanekoら¹¹⁾は、マウス(3または7週齢)にHET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与し、8日目にOVA(卵白アルブミン)を経口投与してさらに7、21、35日後にOVAを水酸化アルミニウムゲル(アラム)とともに腹腔内投与した。その1週間後の血清中のOVA特異的IgE、IgG濃度は、3週齢マウスではHET投与群で有意な低値を示したが、7週齢マウスでは差は認められなかった。パリエル板細胞を採取し、OVAとともに48時間培養したときの細胞数は、3週齢マウスではHET投与群で有意に低値だった。新たにマウスにHETを7日間投与した後のパリエル板細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、3週齢マウスではCD4陽性細胞数、CD11cとIA^d/IE^d、CD86それぞれの共陽性細胞数、CD19とIA^d/IE^d、CD40、CD80、CD86それぞれの共陽性細胞数の割合の有意な高値が認められたが、7週齢マウスではそれらの作用は認められなかった。3週齢マウスからのパリエル板細胞を3日間培養した時、HET投与群において培地中のインターロイキン(IL)-12p70濃度の有意な高値が認められ、その作用は抗CD40抗体とともに培養しても同様であった。以上のことから、補中益気湯は幼齢時の免疫状態を消化管免疫寛容の誘導により賦活する可能性が示唆された。

老齢モデル

Utsuyamaら¹²⁾は、老齢がんマウスでの補中益気湯の作用を検討した。マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の5、20倍量)を1日1回14日間連続経口投与し、8.5日目にヒツジ赤血球(SRBC)を腹腔内投与した。最終投与の翌日に屠殺し脾臓を得た。対照群と比較してHET投与群では、脾臓細胞中のCD3陽性細胞数、NK1.1陽性細胞数の増加が認められ、高用量投与群において有意差が認められた。脾臓細胞からの抗SRBC抗体産生能は、HET投与群において用量依存的に有意な増加が認められた。以上の作用は、若齢マウスにHETを投与した時にはみられなかった。以上のことから、補中益気湯は老齢に伴う免疫不全状態を改善させる可能性が示唆された。

アジュバント活性

Taguchiら¹³⁾は、ヒトパピローマウイルス(HPV)のE7タンパク質を表面発現させた死菌化乳酸菌を利用するワクチン(LacE7)をマウスに1日1回、週に5回、1、2、4、6週目に経口投与した。補中益気湯(処方内容不明、正確な値は言えないが、ヒト常用量の10倍量程度と推測される)は、その1、2、4、6週目に毎日、大腸菌易熱性エンテロトキシンBサブユニット(LTB)をLacE7の3回目の投与時に、それぞれ経口投与した。7週目に屠殺し、小腸、脾臓からリンパ球を調製した。脾臓細胞をE7タンパク質のペプチド断片とともに培養した時のIFN- γ 産生細胞数は、LacE7単独投与群と比較して、補中益気湯併用群で有意な高値を示した。また、LacE7とLTBを併用した群と比較して、LacE7、LTB、補中益気湯を併用した群では、脾臓および小腸粘膜のリンパ球をE7タンパク質ペプチド断片とともにそれぞれ培養した時のIFN- γ 産生細胞数で有意な高値を示した。小腸洗浄液中のIFN- γ 濃度、IL-2濃度は、LacE7とLTBを併用した群と比較して、LacE7、LTB、補中益気湯を併用した群で、それぞれ有意な高値を示した。以上のことから、補中益気湯は、経口ワクチンに対してアジュバント作用を示し、免疫誘導能を増強する可能性が示唆された。

免疫抑制剤による免疫不全モデル

Abeら¹⁴⁾は、マウスにプレドニゾロンを実験開始日と2日目に皮内投与し、4日目にカンジダ菌を尾静脈内に接種した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の10、20倍量)は開始日4日後から連続経口投与した。その後の生存曲線は、対照群と比較してHET投与群で用量依存的に有意な延長が認められた。

Kanekoら¹⁵⁾は、マウスにシクロフォスファミド(CY)を皮内投与し、その直後からHET(白朮配合、ヒト常用量の約4および8倍量)の連続経口投与を開始した。その後、数日毎に採血して血球を観察したところ、白血球数はHET低用量投与群では7、10、14日目で、高用量投与群では2、4、7、10、14日目で有意な回復がみられた。4日目、9日目の採血で白血球の種類まで検討したところ、HET高用量投与群において単球と好中球の有意な回復が認められたが、リンパ球は4日目の採血時でのみ有意な回復が認められた。6日目と9日目に屠殺したマウスから骨髓細胞を調製し、別のガンマ線を照射したマウスに静脈内投与して、造血幹細胞数を脾コロニー法により検討したところ、CYにより減少したコロニー数がHET投与群において有意に回復した。1日目、4日目に屠殺したマウスから、脾臓細胞、骨髓細胞、肝臓内単核球、小腸上皮細胞をそれぞれ調製し、サイトカイン産生細胞数をELISPOT法により評価したところ、IL-3および顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)産生細胞数はそれぞれCYにより増加し、IFN- γ 産生細胞数はCYによる変化はみられなかったが、HET投与群ではそれぞれ有意に増加していた。CYを投与してから4日目に緑膿菌を腹腔内に投与し、その7日後の生存率を評価したところ、CYにより低下した生存率が、HET高用量投与により回復する傾向が認められた。

Kidoら¹⁶⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の5、20倍量)を1日1回強制経口投与しながら10日間飼育し、マイトマイシンCを3日目と6日目に腹腔内投与した。その後屠殺し、脾臓と骨髓を採取した。脾臓の重量、脾臓細胞におけるNK活性、骨髓細胞を7日間培養した時の顆粒球とマクロファージのコロニー数は、正常群と比較してマイトマイシンC投与群で低下していたが、HET投与群では用量依存的に有意な回復が認められた。HET、マイトマイシンCを同様に処置したマウスにI型単純ヘルペスウイルスを腹腔内投与し、その後もHETを1日1回投与しながら飼育したところ、対照群と比較してHET高用量投与群において有意な生存率の延長が認められた。

以上のことから、補中益気湯は薬剤による免疫不全状態を回復させる可能性が示唆された。

拘束ストレスモデル

Liら¹⁷⁾は、マウスに1日おきに、夕方6時から翌朝9時まで50mL遠沈管に入れる拘束ストレスを6回負荷した。3回目の負荷の4時間後、メラノーマ細胞を右脇腹に皮内投与し、その12日後屠殺、血清、脾臓とリンパ節を採取した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、その間、自由飲水により連続投与した。血清中のコルチコステロン濃度は、正常群と比較してストレスを負荷した対照群で有意な高値を示したが、HET投与群で有意に回復していた。血清中のIL-12濃度、得られた脾臓細胞数、リンパ節細胞数は、正常群と比較して対照群で有意に減少していたが、HET投与群では有意に回復していた。脾臓細胞、リンパ節細胞を、それぞれマイトマイシンCで処理したメラノーマ細胞と併せて48時間培養したところ、培地中IFN- γ 濃度、IL-2濃度は、正常群と比較してストレス負荷した対照群で有意に減少していたが、HET投与群では有意に回復していた。また、培養を続けてその24時間後の細胞増殖を測定したところ、正常群と対照群間に差は認められなかったが、HET投与群で有意に増加していた。同モデルでメラノーマ細胞皮内投与14日後の脾臓細胞のメラノーマ細胞に対する致死活性をクロム放出法により測定したところ、正常群と比較してストレス負荷した対照群で減少していたが、HET投与群では有意に回復していた。脾臓細胞中のCD80とCD86の発現量は、正常群と比較して対照群で低下していたが、HET投与群では回復していた。同モデルでメラノーマ細胞皮内投与14日後に、メラノーマ細胞をさらに右脇腹に皮内投与し、HET投与を続けながら腫瘍のサイズを計測していったところ、HET投与群で有意な腫瘍サイズの縮小が認められた。

Yamaokaら¹⁸⁾は、マウスにHET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与した。その翌日リスティア菌の生菌を静脈内投与し、その当日から50mL遠沈管に朝10時から20時まで10時間入れる絶食絶水拘束ストレスを毎日負荷しながら3または5日間飼育し、屠殺した。拘束ストレス負荷の1日目に一部採血した。対照として、絶食絶水のみを行った群(非ストレス負荷群)も設定した。非ストレス負荷群と比較して対照群では、1日目の血中コルチコステロン濃度の有意な増加が認められ、それはHET投与

群では有意な低値を示した。非ストレス負荷群と比較して対照群では、3日目および5日目の脾臓および肝臓におけるリスティア菌数の有意な増加が認められたが、HET投与群ではそれぞれ有意な抑制が認められた。5日目の脾臓細胞をリスティア死菌とともに2日間培養した時の培養液中のIFN- γ 濃度は、非ストレス負荷群と比較して対照群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。次に、HETを7日間連続経口投与したマウスにリスティア菌の死菌を腹腔内投与し、同様に拘束ストレスを3日間負荷後屠殺して、腹腔内浸出細胞を回収した。全浸出細胞数とそのうちのマクロファージ数は、非ストレス負荷群と比較して対照群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。また、そのマクロファージをリスティア生菌とともに30分間培養し、貪食したリスティア菌を寒天培地で培養することでリスティア菌致死活性を評価したところ、非ストレス負荷群と比較して対照群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。

以上のことから、補中益気湯はストレスによる免疫不全状態を回復させる可能性が示唆された。

肝障害モデル

Yamamotoら¹⁹⁾は、ラットをチオアセトアミドおよびHET製剤(蒼朮配合、ヒト常用量の約7倍量)を含む餌で10週間飼育し、その後屠殺し、血清の生化学的検査と肝臓の病理組織を評価した。チオアセトアミドによる血清 γ -グロブリン値の上昇はHET投与により有意に抑制され、肝組織における偽小葉形成を伴う肝硬変像もHET投与により改善する傾向が認められた。

Ochi²⁰⁾らは、ラットにブタ血清を1週間に2回腹腔内投与し、HET(白朮配合、ヒト常用量の0.7、2倍量)を1週間に5回経口投与しながら58日間飼育した。最終投与の翌日に屠殺したところ、対照群と比較して用量依存性は認められなかったが、HET投与両群で有意な肝臓中のヒドロキシプロリン含量の低下と、低用量投与群でのみ有意な肝臓中のIL-13濃度の低下、高用量投与群でのみ有意な血清中TGF- β_1 濃度の低下が認められた。

以上のことから、補中益気湯には肝硬変、肝線維化に対する保護作用があることが示唆された。

肺障害モデル

Tajimaら^{21, 22)}は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の10倍量)を混餌により8週間連続経口投与した。その後、麻酔下でLPSを経鼻投与し、1、3、4、5日後にそれぞれ屠殺し、肺胞洗浄液を採取した。対照群と比較してHET投与群では、3日後の肺胞洗浄液中の好中球数と、5日後の肺胞洗浄液中のマクロファージ数、1日後の血清中のケラチノサイト走化性因子の濃度で、それぞれ有意な低値を示した。肺の病理組織学的観察でも、HET投与群において肺胞への白血球の浸潤の抑制が観察された。

また、マウスにHET製剤(蒼朮配合、ヒト常用量の7倍量)を8週間、混餌投与しながら飼育し、ブレオマイシンを気

道内に吸入投与し、HET投与を継続しながら35日間飼育した。マウスの生存率は、HET投与群で有意な延長が認められた。35日目に屠殺し、肺の病理組織学的評価を行い、HET投与群で有意な改善が認められた。肺組織中の浸出液量、線維化の指標となるヒドロキシプロリン量、Th1/Th2バランスの指標となるIL-5/IFN- γ mRNA発現量比は、正常

群と比較してプレオマイシンを投与した対照群で、浸出液量では増加傾向、他は有意な高値を示したが、HET投与群でそれぞれ有意に回復していた。

以上のことから、補中益気湯には肺障害に対する予防作用がある可能性が示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物	Terawaki ³⁾	ICRマウス(♂) (6週齢, $n = 4 \sim 5$)	エタノール不溶画分 経口投与(7日間)	NO産生量(↑)
	Yamaoka ⁴⁾	BALB/cマウス(♀) (8週齢, $n = 7$)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	肝臓とバリエル板のマクロファージ殺菌活性(↑) 小腸上皮リンパ球のIFN- γ 産生細胞(↑)
	Cho ⁵⁾	C57BL/6Nマウス(♂) (8週齢, $n = 5$)	原末or製剤 1.0g/kg/日 経口投与(1, 32週間)	32週: NK1.1 ⁺ とCD4 ⁺ /CD8 ⁺ 細胞数(↑) 1週: NK活性(↑)
	今井 ⁶⁾	ddyマウス(♂) (35~45g, $n = 5 \sim 7$)	0.06g/kg/日 経口投与(14日間)	自発運動量(↑) 用量依存性なし
	Tohda ⁷⁾	Wistarラット(♂) (8週齢, $n = 4$)	5.7g/kg/日 経口投与(4日間)	脳内5-HT2CR mRNA量(↑)
	谷垣 ⁸⁾	ICRマウス(♂) (7週齢, $n = 10$)	原末or製剤 2.0g/kg/日 混餌投与(15週間)	精巣重量(↑) c-kit mRNA(↑)
	Takashima ⁹⁾	IQI/Jicマウス(♂) (7~9週齢, $n = 6$)	原末or製剤 1.0g/kg/日 経口投与(14週間)	腸内細菌 <i>E.coli</i> (↑)
幼齢モデル	Yamaoka ¹⁰⁾	BALB/cマウス(♀) (3, 7週齢, $n = 5$)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	幼齢マウスの肝臓・脾臓の細菌数(↓) CD4 ⁺ TcellのIFN- γ 産生能(↑) MHCクラスII発現(↑)
	Kaneko ¹¹⁾	BALB/cマウス(♀) (3, 7週齢, n 不明)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	幼齢マウスで血清中OVA特異的IgE, IgG ₁ (↓) バリエル板細胞中CD4 ⁺ T細胞等の数、IL-12p70(↑)
老齢モデル	Utsuyama ¹²⁾	C57BL/6マウス(不明) (18~24カ月齢, $n = 6$)	2.0g/kg/日 経口投与(14週間)	脾臓細胞中CD3 ⁺ , NK1.1 ⁺ 細胞数(↑) 抗SRBC抗体産生能(↑)
アジュバント活性	Taguchi ¹³⁾	C57BL/6マウス(♀) (8週齢, $n = 5$)	処方内容不明 経口投与(1, 2, 4, 6週目)	脾臓・小腸粘膜リンパ球中E7特異的IFN- γ 産生細胞数(↑) 小腸洗浄液中IFN- γ , IL-12(↑)
免疫不全モデル	Abe ¹⁴⁾	ICRマウス(♀) (5週齢, $n = 6$)	1.0, 2.0g/kg/日 経口投与(4日間)	生存曲線用量依存的に延長
	Kaneko ¹⁵⁾	BDF1, CDF1, ICRマウス(♀) (8週齢, $n = 4 \sim 10$)	0.5, 1.0g/kg/日 経口投与(2, 4, 7, 10, 14日間)	白血球数(↑) IL-3, GM-CSF, IFN- γ 産生細胞数(↑) 生存率(↑)
	Kido ¹⁶⁾	BDF1マウス(♂) (9週齢, $n = 6$)	0.5, 2.0g/kg/日 経口投与(10日間)	脾臓細胞のNK活性、顆粒球とマクロファージのコロニー数(↑) 生存率(↑)
拘束ストレスモデル	Li ¹⁷⁾	C57BL/6マウス(♀) (8~10週齢, $n = 6$)	1.0g/kg/日 飲水投与(12日間)	血清中コルチコステロン(↓) 血清中IL-12(↑) 脾臓、リンパ節細胞数(↑) 腫瘍細胞致死性(↑) 腫瘍サイズ(↓)
	Yamaoka ¹⁸⁾	BALB/cマウス(♀) (7~8週齢, $n = 5$)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	腹腔内浸出細胞数、マクロファージ数(↑) 菌致死活性(↑)
肝障害モデル	Yamamoto ¹⁹⁾	Wistarラット(♂) (3週齢, $n = 5$)	製剤 1.0g/kg/日 混餌投与(10週間)	血清 γ -グロブリン(↓) 肝硬変像改善
	Ochi ²⁰⁾	Wistarラット(♀) (8週齢, $n = 7 \sim 8$)	0.1, 0.3g/kg/日 経口投与(58日間)	肝臓中ヒドロキシプロリン(↓) 血清中TGF- β 1(↓)
肺障害モデル	Tajima ^{21,22)}	BALB/cマウス(♀) (3週齢, $n = 5 \sim 10$)	1.0g/kg/日 混餌投与(8週間)	肺胞への白血球浸潤(↓) 生存率延長 肺組織中の浸出液量、 ヒドロキシプロリン量、IL-5/IFN- γ mRNA発現量比(↓)

[参考文献]

- 1) 丁宗鑑: 方劑薬理シリーズ(15) 補中益気湯(1). 漢方医学 20: 92-97, 1996
- 2) 丁宗鑑: 方劑薬理シリーズ(15) 補中益気湯(2). 漢方医学 20: 127-131, 1996
- 3) Terawaki K, et al.: The effects of crude polysaccharide fractions of 4 kind of kampo-hozai administered orally on nitric oxide production by murine peritoneal macrophages. Biol Pharm Bull 20: 809-811, 1997
- 4) Yamaoka Y, et al.: Effect of a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang on the protection against an oral infection with *Listeria monocytogenes*. Immunopharmacol 39: 215-223, 1998
- 5) Cho S, et al.: Evaluation of immunological effects of Hochu-ekki-to (TJ-41) prophylactic administration in mice. Am J Chin Med 32: 235-243, 2004
- 6) 今井崇雄ほか: マウスの自発運動に及ぼす補中益気湯の効果. 日歯心身 13: 75-79, 1998
- 7) Tohda M, et al.: Effects of Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang), a Kampo medicine, on serotonin 2C subtype receptor-evoked current response and the receptor mRNA expression. J Trad Med 17: 34-40, 2000
- 8) 谷垣礼子ほか: 造精機能障害モデルマウスにおける分化因子の動向と漢方薬の劇的効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 20: 83-88, 2003
- 9) Takashima K, et al.: Kampo medicines induce formula-dependent changes in the intestinal flora of mice. J Trad Med 29: 179-185, 2012
- 10) Yamaoka Y, et al.: Protective effect of a traditional Japanese medicine Hochu-ekki-to (Chinese name: Bu-zhong-yi-qi-tang), on the susceptibility against *Listeria monocytogenes* in infant mice. Int Immunopharmacol 1: 1669-1677, 2001
- 11) Kaneko M, et al.: Development of the susceptibility to oral tolerance induction in infant mice administered a herbal drug, Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). Int Immunopharmacol 1: 219-227, 2001
- 12) Utsuyama M, et al.: Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. Mech Ageing Dev 122: 341-352, 2001
- 13) Taguchi A, et al.: Adjuvant effect of Japanese herbal medicines on the mucosal type 1 immune responses to human papillomavirus (HPV) E7 in mice immunized orally with *Lactobacillus*-based therapeutic HPV vaccine in a synergistic manner. Vaccine 30: 5368-5372, 2012
- 14) Abe S, et al.: Protection of immunosuppressed mice from lethal *Candida* infection by oral administration of a kampo medicine, Hochu-ekki-to. Immunopharmacol Immunotoxicol 21: 331-342, 1999
- 15) Kaneko M, et al.: Accelerated recovery from cyclophosphamide-induced leukopenia in mice administered a Japanese ethical herbal drug, Hochu-ekki-to. Immunopharmacol 44: 223-231, 1999
- 16) Kido T, et al.: The protective effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese herbal medicine, against HSV-1 infection in mitomycin C-treated mice. Anticancer Res 20: 4109-4113, 2000
- 17) Li T, et al.: The restoration of the antitumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-ekki-to (TJ-41: Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). Immunopharmacol 43: 11-21, 1999
- 18) Yamaoka Y, et al.: Protective effect of a traditional Japanese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to), on the restraint stress-induced susceptibility against *Listeria monocytogenes*. Immunopharmacol 48: 35-42, 2000
- 19) Yamamoto M, et al.: The inhibitory effects of single and combined administration of Sho-saiko-to, Red Ginseng, Keishi-bukuryo-gan and Hochu-ekki-to on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. J Trad Med 14: 121-128, 1997
- 20) Ochi T, et al.: Effects of Hochu-ekki-to and Ninjin-yoei-to, traditional Japanese medicines, on porcine serum-induced liver fibrosis in rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 26: 285-298, 2004
- 21) 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
- 22) Tajima S, et al.: Preventive effect of hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on bleomycin-induced lung injury in mice. Respirol 12: 814-822, 2007

【文献レビュー】

痤瘡患者に対する十味敗毒湯の作用機序の検討 ー抗酸化作用と痤瘡改善との関係についてー

原著論文 M. Nomoto: A Study on the Mechanisms of Action of Jumihaidokuto for Patients with Acne: The Relationship between the Antioxidative Effect of Jumihaidokuto and Acne Improvement. Altern Integr Med 5: 4, doi: 10.4172/2327-5162.1000225, 2016

野本真由美スキンケアクリニック(新潟県) 野本 真由美

痤瘡患者53例を対象に十味敗毒湯(9.0g/日)を3週間投与し、投与前後のd-ROMs、BAP値、炎症性および非炎症性皮疹数を測定した。結果、十味敗毒湯の投与後に 1) d-ROMs高値群でd-ROMs値の有意な低下、BAP低値群でBAP値の有意な上昇、2) 炎症性および非炎症性皮疹数の有意な改善、3) d-ROMs値と非炎症性皮疹数の変化量に有意な相関、4) 自覚的改善度で「改善」と回答した患者群において有意なd-ROMs値の低下が認められた。以上のことから十味敗毒湯の痤瘡改善の作用メカニズムの一つとして抗酸化作用が寄与していることが示唆された。

Keywords 十味敗毒湯、尋常性痤瘡、d-ROMs、BAP、酸化ストレス

はじめに

現代の痤瘡治療薬には抗菌薬、アダパレン、過酸化ベンゾイルなど種々の作用機序をもつ薬剤が開発され世界中で使用されているが、こうした治療薬の投与だけでは改善しない難治性痤瘡患者を経験することがある。当院ではこうしたケースに漢方薬の十味敗毒湯を処方することで良好な結果が得られている¹⁾。

これまでの研究により、十味敗毒湯に配合されている桜皮にはエストロゲン産生誘導作用があり、皮脂分泌を悪化させるテストステロンに拮抗することで痤瘡を治療することが示唆されている²⁾。エストロゲン受容体は女性で高いことから、桜皮配合の十味敗毒湯は特に女性の尋常性痤瘡に奏効するといわれており³⁾、当院でも主に女性患者に投与している。しかし、以前に行った調査¹⁾によると十味敗毒湯は年齢および月経の影響とは関係なく効果が認められたことから、エストロゲン産生誘導作用だけでなく、他にも作用メカニズムがあると考えている。そこで同じく痤瘡治療の内服薬として使われているミノサイクリンなどの抗菌薬で報告されている抗酸化作用に着目し、十味敗毒湯による痤瘡改善と抗酸化作用との関係について検討することとした。

対象および方法

【対 象】 2014年1月から2015年1月までに痤瘡治療の

ため当院を受診した20～47歳(平均33±8歳)の成人女性53例を対象とした。投与前の皮疹数による重症度判定では、軽症45例、中等症8例であった。これらの患者は皮疹の数は少ないものの炎症が強く、再発を繰り返し、他院での一般的な痤瘡治療では改善しない難治性症例であった。臨床データの取得は、新潟薬科大学の倫理委員会の審査を通過(H25-008)したことを明記した同意書を作成し、十分に説明した上で同意の得られた患者を対象としている。

【方 法】 対象患者に、十味敗毒湯エキス細粒(クラシエ薬品、KB-6)を、通常用量の1.5倍にあたる9.0g/日・分3で食前または食間にて3週間経口投与した。調査薬剤以外の薬剤はすべて禁止した。

【評 価】 投与前後に採血を実施し、FREE carpe diemを用いて、酸化ストレス度の指標としてd-ROMs(Diacron-Reactive Oxygen Metabolites)を、抗酸化力の指標としてBAP(Biological Antioxidant Potential)を測定した。d-ROMs値は投与前の値により、d-ROMs正常値群 ≤ 320 U.CARRと、d-ROMs高値群 > 320 U.CARRの二群に分けた。BAP値は投与前の値により、BAP正常値群 $> 2,000 \mu\text{M}$ 、BAP低値群 $\leq 2,000 \mu\text{M}$ の二群に分けた。

また、投与前後の炎症性皮疹および非炎症性皮疹の個数を測定した。投与前後のd-ROMs値の変化量(Δ d-ROMs)およびBAP値の変化量(Δ BAP)と、炎症性皮疹数の変化量(Δ 炎症性皮疹数)および非炎症性皮疹数の変化量(Δ 非炎症性皮疹数)との相関解析を行った。

さらに、投与後に現在の痤瘡の症状が投与前と比べてど

のように変わったと感じるかを「改善」「不変」「悪化」の3段階で患者に聞き取り調査をした。

【統計解析】 Statcel3を用いて、投与前後のd-ROMs値、BAP値、皮疹数の評価にはWilcoxon's signed rank testを用い、相関解析にはSpearman's rank correlation testを用いて検討した。危険率5%未満を有意差ありとした。

結 果

1. 十味敗毒湯投与によるd-ROMs値・BAP値への影響

1) d-ROMs値

全53例における解析では、投与前324 U.CARRから投与後には313 U.CARRと有意な減少が認められた ($p<0.05$)。d-ROMs正常値群では投与前後で有意な差は認められなかったが、d-ROMs高値群では投与前と比較して投与後にd-ROMs値の有意な低下が認められた ($p<0.05$; 図1)。

2) BAP値

全53例における解析では、投与前2,117 μ Mから投与後には2,144 μ Mと有意な差は認められなかった。BAP正常値群では投与前後で有意な差は認められなかったが、

図1 十味敗毒湯投与によるd-ROMs(酸化ストレス)値への影響

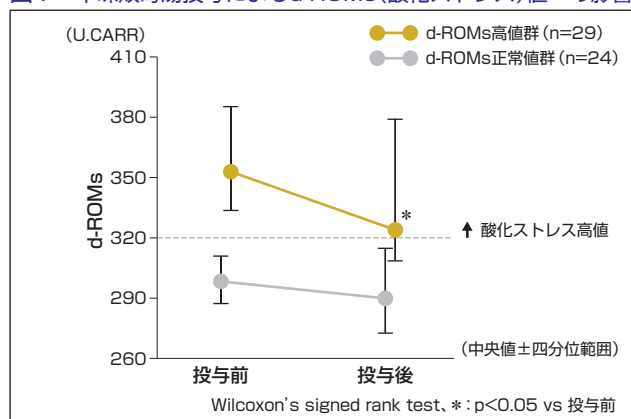
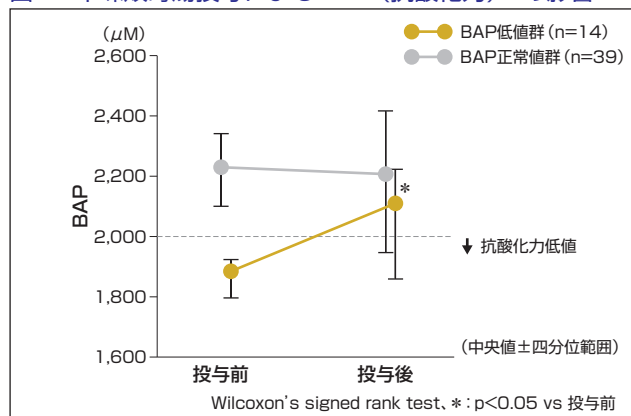


図2 十味敗毒湯投与による BAP(抗酸化力)への影響



BAP低値群では投与前と比較して投与後にBAP値の有意な上昇が認められた ($p<0.05$; 図2)。

2. 十味敗毒湯投与による皮疹数への影響

投与後に炎症性皮疹数および非炎症性皮疹数に有意な減少が認められた ($p<0.01$, $p<0.05$; 図3)。

3. d-ROMs値・BAP値と皮疹数との相関解析

Δ d-ROMsと Δ 非炎症性皮疹数との間には有意な相関が認められた ($rs=0.61$, $p<0.01$; 表)。

4. 十味敗毒湯投与後の自覚的改善度とd-ROMs値との関係

「改善群」において投与後に有意なd-ROMs値の低下が認められた ($p<0.01$; 図4)。

図3 十味敗毒湯投与による皮疹数への影響

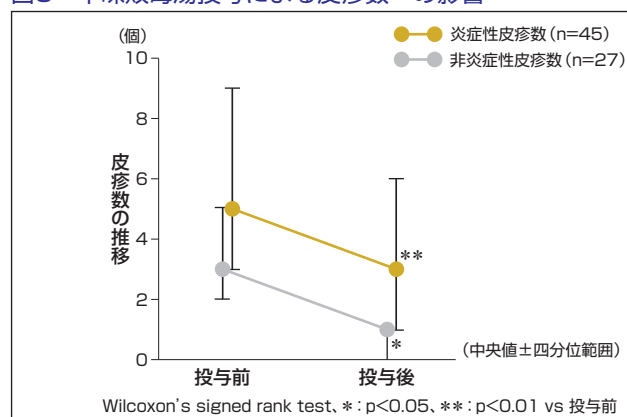
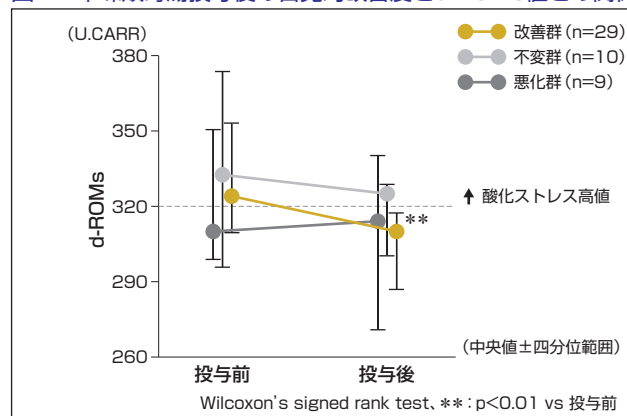


表 d-ROMs値・BAP値と皮疹数との相関解析

Spearman's rank correlation test	Δ d-ROMs	Δ BAP
Δ 炎症性皮疹数	0.07	0.04
Δ 非炎症性皮疹数	0.61**	-0.24

** $p<0.01$, rs: Spearman's rank correlation test

図4 十味敗毒湯投与後の自覚的改善度とd-ROMs値との関係



考 察

痤瘡は外見を気にする若い世代の顔面に起こりやすいため、身体面だけでなく、感情面への影響も大きい⁴⁾。痤瘡の長期化はストレスに繋がりが、ストレスが活性酸素を生成し⁵⁾、また抗酸化物質の活性を低下させること⁶⁾から、酸化ストレスは痤瘡と深く関わっていることが考えられる。

一方、十味敗毒湯はストレスの関与が示唆される痤瘡にも有効であったという筆者の経験から、十味敗毒湯は体内からの抗酸化作用によって、痤瘡でみられる酸化ストレスバランスの異常を是正し、痤瘡の改善に寄与している可能性があると考えた。実際に本調査の結果として、着目していた酸化ストレスへの影響については、酸化ストレス高値群において投与後にd-ROMs値の有意な低下が認められ、抗酸化力低値群において投与後にBAP値の有意な上昇が認められた。漢方薬には生体の乱れた免疫⁷⁾、自律神経⁸⁾、ホルモンバランスを整える働きがある⁹⁾として使用されてきたが、今回の結果より、十味敗毒湯には抗酸化作用により生体の乱れた酸化ストレスバランスを整える働きがあることが示唆された。

また、本調査では十味敗毒湯投与前後のd-ROMs値と非炎症性皮疹数の変化量に有意な相関関係が認められた。酸化ストレスと炎症性皮疹との関係について言及した報告は散見されるが、非炎症性皮疹との関係についての知見は乏しい。非炎症性皮疹(面皰)でみられる毛包内の皮脂の貯留には、①テストステロンによる皮脂分泌の亢進、②皮脂中のリノレン酸の減少、③皮脂成分(スクアレンなど)の酸化による過酸化脂質の産生、④過酸化脂質によるinterleukin (IL)-1 α 等の炎症性サイトカインの産生、⑤炎症性サイトカインによる毛包漏斗部の角化異常、といったいくつかの過程が関与している¹⁰⁾。この一連の過程の中で酸化ストレスの増加は、皮脂成分の酸化に関わっていることが示唆される。例えば皮脂成分の一つであるスクアレンは、酸素や紫外線により酸化を受けやすく、スクアレン過酸化物が面皰形成を助けるという報告¹¹⁾、皮膚の角化を亢進するという報告¹²⁾などがあり、皮脂中のスクアレンおよびその過酸化物が痤瘡の発症に関与している可能性が示唆されている。このため十味敗毒湯は痤瘡患者に対して、皮脂の酸化を抑制する抗酸化作用により、面皰の改善をもたらしたことが推測される。

今回は皮疹数の増減による効果判定だけでなく、患者への聞き取り調査も行い、痤瘡の自覚的改善度を評価した。

結果として投与後に「改善」と自覚した患者群においてd-ROMs値に有意な低下が認められた。これは痤瘡が改善し、患者の精神的ストレスが軽減されることで血中の酸化ストレスが低下した可能性が考えられるものの、一方で、酸化ストレスの低下が痤瘡の改善をもたらした可能性もあると考えている。

十味敗毒湯は抗酸化作用により、他の痤瘡治療薬ではアプローチが難しい体内の酸化ストレスバランスの異常を是正することで、痤瘡の改善とともに、痤瘡が出にくくなる体質変化にも寄与することが期待される。

【参考文献】

- 1) 野本真由美: 難治な尋常性痤瘡に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果－短期間高用量投与について－, 西日本皮膚科 77: 265-269, 2015
- 2) 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
- 3) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯(桜皮配合)の臨床効果と作用機序, 西日本皮膚科 76: 140-146, 2014
- 4) Hayashi N, et al.: A cross-sectional analysis of quality of life in Japanese acne patients using the Japanese version of Skindex-16, J. Dermatol. 31: 971-976, 2004
- 5) Atanackovic D, et al.: Acute Psychological Stress Simultaneously Alters Hormone Levels, Recruitment of Lymphocyte Subsets, and Production of Reactive Oxygen Species, Immunol. Invest. 31: 73-91, 2002
- 6) 梶尾 巧 ほか: メイクアップは精神的ストレスによる活性酸素消去酵素の活性低下を抑制する, J. Soc. Cosmet. Chem. Jpn 42: 121-127, 2008
- 7) Kobayashi H, et al.: Efficacy and Safety of a Traditional Herbal Medicine, Hochu-ekki-to in the Long-term Management of Kikyo (Delicate Constitution) Patients with Atopic Dermatitis: A 6-month, Multicenter, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study, eCAM 7: 367-373, 2010
- 8) Okahara K, et al.: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease, Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 34: 532-536, 2010
- 9) Okamoto M, et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome, Reprod. Med. Biol. 9: 191-195, 2010
- 10) Kurokawa I: The Role of Hyperkeratinization. Pathogenesis and Treatment of Acne and Rosacea 3: 71-76, 2014
- 11) Saint-Leger D, et al.: A possible role for squalene in the pathogenesis of acne. II. In vivo study of squalene oxides in skin surface and intra-comedonal lipids of acne patients. Br. J. Dermatol. 114: 543-552, 1986
- 12) Motoyoshi K: Enhanced comedo formation in rabbit ear skin by squalene and oleic acid peroxides. Br. J. Dermatol. 109: 191-198, 1983

フレイルと人參養栄湯

医療法人向坂医院(大阪府) 向坂 直哉

わが国は、世界でも類を見ない超高齢化社会を迎え、われわれ医療従事者がどのようにフレイルに介入していくかを考えるべき時期にきた。東洋医学における“未病”は“フレイル”と重なる部分が大きく、フレイルの病態は気血両虚を基礎として有していることが多い。本稿では代表的な気血双補剤である人參養栄湯がフレイルと考えられる2症例に有効であったため報告する。

Keywords フレイル、人參養栄湯、筋力

フレイルとは

わが国は、世界でも類を見ない超高齢化社会を迎えている。人口減少時代へと向かう中、65歳以上の人口は増加し、高齢化率は2015年10月時点で26.7%に達した¹⁾。また、総務省によると2025年の高齢化率は約30%、2060年には約40%に達すると推計されている¹⁾。われわれは、このような社会状況をよく理解し、医療の対象や目的を最適化できるよう努力する義務がある。

医療は基本的に病人のために存在するが、最近では加齢に伴う諸症状や予防医学に関する相談が増加しているように思われる。これらは世界保健機関が1999年に掲げた「アクティブ・エイジング(活力ある高齢化)」という概念²⁾の普及などが背景にあると考えられる。

平均寿命の延伸は医学の最大の成果であるが、同時に介護、認知症、独居老人など様々な課題を生み出した。そのような中、2016年4月厚生労働省は、2018年度からの「フレイル」対策の全国展開を発表した³⁾。

フレイルは、1997年にCampbellによって“Frailty”として提唱され、その定義は「臨床的に障害をきたす閾値があると仮定すると、その閾値に近づき、あるいは超えて、予備能をもつ身体的機能が複数低下している状態」とされた⁴⁾。日本では“虚弱”と訳されてきたが、多面性、可逆性、発音のしやすさに配慮し2014年5月日本老年医学会のステートメントにおいて“フレイル”として広く紹介された。高い健康水準を保ちつつアクティブ・エイジングを実現しようという考えである。かつての「メタボリックシンドローム」のように広く普及すれば社会的・経済的に有利に作用するであろう。そして、われわれ医療従事者がどのようにフレイルに介入していくかを考えるべき時期にきたといえる。

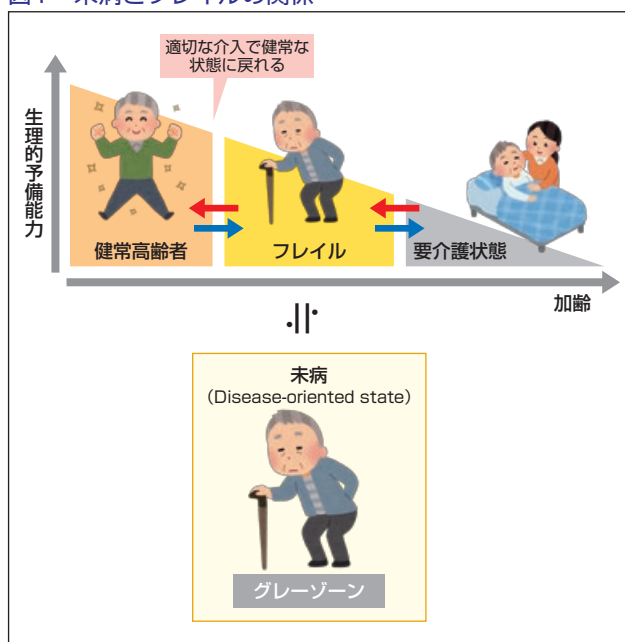
診断基準は複数存在するが、比較的良好に用いられているのはFriedらが2006年に発表したCHS index⁵⁾である。表のとおり5つの項目から構成され、3つ以上が該当すればフレイルと診断できる(表)。

東洋医学における“未病”は“フレイル”と重なる部分が大きく(図1)、フレイルの病態を呈する患者は気血両虚を基礎として有していることが多い。代表的な気血双補剤である人參養栄湯がフレイルに有効であった症例を紹介する。

表 フレイルの評価法 CHS index⁵⁾

- | | |
|--------------------------|--------|
| ① 筋力の低下(握力) | ④ 疲労感 |
| ② 活動量の低下(不活発) | ⑤ 体重減少 |
| ③ 歩行速度の低下 | |
| 3つ以上、該当する項目があれば「フレイル」と診断 | |

図1 未病とフレイルの関係



症例 1

74歳、女性。当院へは高血圧症にて通院していたが、定期受診時に心窩部不快感の訴えがあった。プロトンポンプ阻害薬にて改善はなく、Hb 9.8g/dLと軽度の貧血を認めたため、上部消化管内視鏡検査を実施したところ早期胃がんと診断された。総合病院にて内視鏡的切除を行い経過は良好であった。術後6ヵ月を経過した頃、「しんどくて食欲が全然ない。外科の先生に相談したが加齢の影響かもしれないと言われた」と相談があった。

現症は、身長155.2cm、体重45.2kg(術前50.1kg)、体温35.9℃、血圧138/72mmHg、脈拍92/分-整。体格はやせ型、皮膚は乾燥ぎみ、冷え性で不眠傾向あり。舌診：厚白苔、瘀血(±)、水滯(+)。脈診：沈。腹診：腹力軟弱、小腹不仁(+)、圧痛なし。

外科主治医に再発や転移がないことを確認した後、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日を投与開始した。4週間後、「少し食欲が出てきた」。8週間後、「体重が1.5kg増えた。再発が怖くて毎日ふさぎ込んでいたが、友人の誘いでカラオケに行けた」。12週間後、「外科の血液検査にて総コレステロールと総タンパクが改善した」。その後、同方剤を継続したところ、体重は投与開始直前45.2kgであったが、1年後には49.7kgと増加がみられた。不安症状も改善し毎週デパートに出かけられるまでになった。

症例 2

84歳、女性。当院へは高血圧症、発作性心房細動、C型慢性肝炎などで通院している。79歳頃、整形外科にて腰部脊柱管狭窄症を指摘され手術を勧められるも拒否していた。その後、腰痛は徐々に悪化し、そのため運動量が低下し廃用性筋萎縮をきたしていた。

現症は、身長147.8cm、体重48.7kg、体温36.1℃、血圧148/81mmHg、脈拍70/分-整。握力：右10.1kg、左8.2kg、筋質点数11点((株)タニタ体組成計RD-903による測定)。皮膚乾燥あり。頭髮はやや少ない。舌診：薄白苔、瘀血(一)、水滯(±)、脈診：浮沈中間、腹診：腹力軟弱、心下振水音(+)、小腹不仁(±)、圧痛なし。

整形外科より処方されているリマプロスト アルファデクス、メコバラミンは継続したままクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日を追加した。24週間後、「以前より元気ができた。

長い時間歩けるようになった」という。また握力は右15.6kg、左14.7kg(図2)、筋質点数28点(図3)と改善がみられた。

考 察

症例2で測定した筋質点数とは(株)タニタによって開発された筋肉の質を評価できる方法である⁶⁾。被験者がインピーダンス測定器に乗るだけで計測できることから侵襲性がなく、比較的簡便という特徴がある。筋肉とは筋線維や結合組織からなるが、同じ筋肉量であっても加齢に伴い筋線維が細くなり、数も少なくなってくる⁷⁾。同社は筋力の衰えや、身体機能の低下は筋肉量だけでなく、その機能を含めた概念である筋肉の質も影響すると考え、加齢や運動習慣の有無により、筋肉の質が変化することを解明してきた⁸⁾。また同社の測定方法により、60～80歳代の高齢者において過去1年で転倒したことがある人は、統計的に筋質点数が低いということも報告されている⁹⁾。

症例1は早期胃がん根治術後に長引く倦怠感や気分の落ち込みに対し人参養栄湯が有効であった症例である。食欲改善とともに減少していた体重も回復し、約1年間後にはほぼ元通りの生活に戻れている。症例2は腰部脊柱管狭窄症による腰痛のため運動不足となりその後廃用性筋萎縮に至り通院以外の外出はかなり少なくなっていた。従来の処

図2 症例2の握力の推移

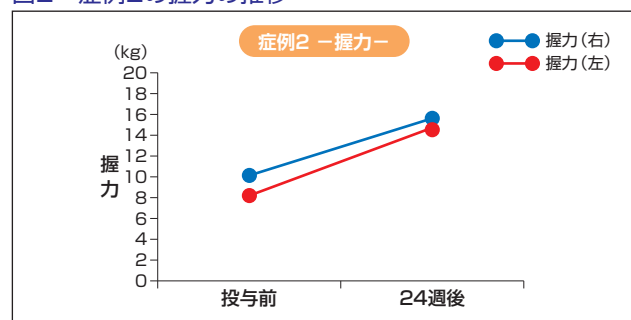
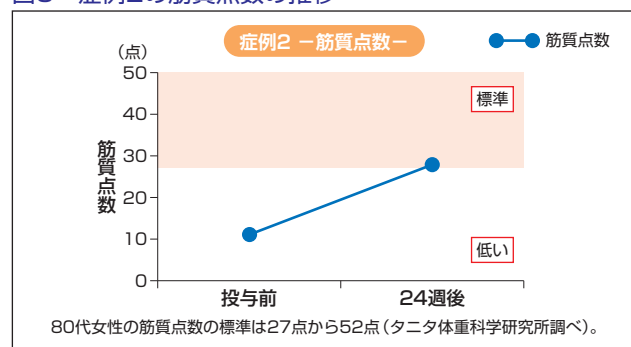


図3 症例2の筋質点数の推移



方に人參養榮湯を追加したところ約6ヵ月で筋力と筋質点数の改善を認め、友人と外出する機会が増えた。いずれの症例も客観的指標が改善していることが特徴的である。また気分の改善がみられたことはアドヒアランスにおいて有利に働いたと考えられる。

この著効例の経験を元に、15症例を対象に人參養榮湯を6ヵ月間投与した症例の調査および解析を行っている。現在のところ体力の低下について有意な改善がみられ(図4)、一部の症例では、症例2のように筋質点数や握力の改善が認められている(data not shown)。人參養榮湯のフレイルに対する作用についてはまだ不明な点が多いが、推定される機序として筋肉のエネルギー産生効率の向上が考えられる。筋力のエネルギー産生効率を高めるためには、筋細胞内のAMPKが活性化しPGC-1 α が誘導されることでミトコンドリアが活性化される必要があり¹⁰⁾、このAMPKを活性化する因子の1つにグレリンが報告されている¹¹⁾。人參養榮湯の構成生薬である陳皮にはグレリン産生¹²⁾、人參にはAMPK活性化¹³⁾、五味子には骨格筋のPGC-1 α 発現誘導¹⁴⁾が報告されていることから、この一連のカスケードをさらに活性化し筋肉のエネルギー産生効率を高めることが推定される(図5)。また、加齢に伴う筋萎縮によって筋細胞に異常ミトコンドリアが蓄積すること¹⁵⁾が報告されており、これがエネルギー産生の低下に繋がると考えられる。人參養榮湯は好中球増殖作用¹⁶⁾があるため、異常ミトコンドリアを除去することによってエネルギー産生の場であるミトコンドリア新生を促す可能性も期待できる。

アクティブ・エイジングを実現させるために人參養榮湯が重要な役割を果たす可能性があり、そのポテンシャルを検証するための研究を続けている。

図4 自験例の「体力の低下^{*}」の推移

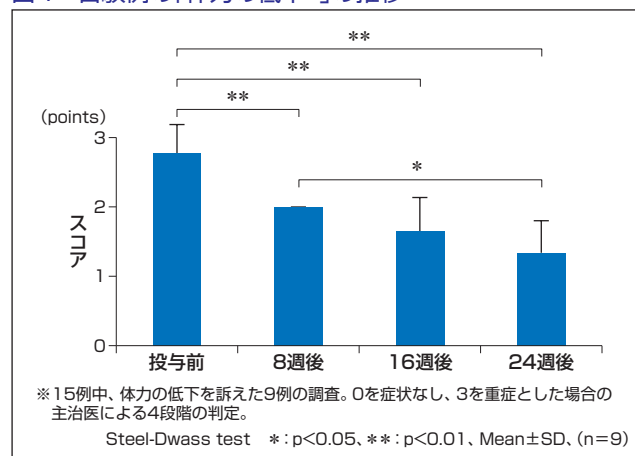
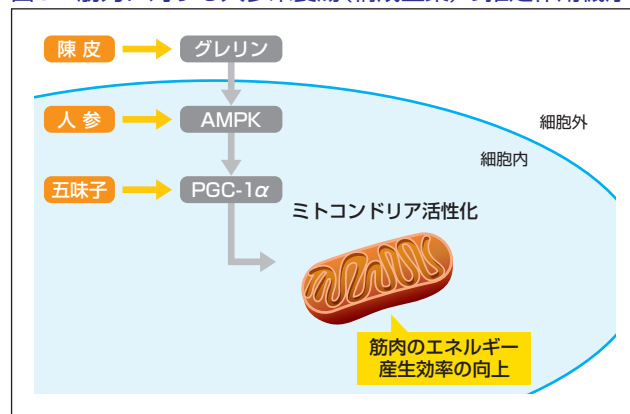


図5 筋力に対する人參養榮湯(構成生薬)の推定作用機序



【参考文献】

- 1) 内閣府: 平成28年度版 高齢社会白書, 2016
- 2) WHO: 「アクティブ・エイジング」の提唱—その政策的枠組みとまちづくりチェックポイント—, WHO (著), 日本生活協同組合連合会 医療部会 (翻訳), 2007年
- 3) 厚生労働省: 平成28年版 厚生労働白書 (平成27年度厚生労働行政年次報告): 139-144, 2016
- 4) Campbell AJ, et al.: Unstable disability and the fluctuations of frailty. Age & Ageing, 26: 315-318, 1997
- 5) Bandeen-Roche K, et al.: Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 262-266, 2006
- 6) 内山明香 ほか: 生体電気インピーダンス法による筋ジストロフィー患者の骨格筋評価方法の開発. 第56回日本小児神経学会学術集会: S248, 2014
- 7) Lexell J, et al.: What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neurol Sci 84: 275-294, 1988
- 8) 村上てるみ ほか: 福山型先天性筋ジストロフィー患者 (FCMD) における生体電気インピーダンス法による骨格筋評価. 第56回日本小児神経学会学術集会: S248, 2014
- 9) タニタ体重科学研究所: 第2回サルコペニアフレイル研究会発表資料, 2015
- 10) Maria M, et al.: The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. Nature Cell Biology 13: 1016-1023, 2011
- 11) Andersson U, et al.: AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. J Biol Chem, 279: 12005-12008, 2004
- 12) 武田宏司: 六君子湯は5HT₂受容体拮抗作用によりアシルグレリン分泌を増加させ、シスプラチンによる食欲不振を改善する. 産婦人科漢方研究のあゆみ No.25: 19-26, 2008
- 13) Park M W, et al.: 20(S)-Ginsenoside Rg3 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Activates AMPK. Biol Pharm Bull. 31: 748-751, 2008
- 14) Kim Y J, et al.: Omija Fruit Extract Improves Endurance and Energy Metabolism by Upregulating PGC-1 α Expression in the Skeletal Muscle of Exercised Rats. J Med Food 17: 28-35, 2014
- 15) Wanagat J, et al.: Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. FASEB J 15: 322-332, 2001
- 16) Miura S, et al.: Protective effect of ren-shen-yang-rong-tang (Ninjin-yoei-to) in mice with drug-induced leukopenia against Pseudomonas aeruginosa infection. Int J Immunopharmacol 14: 1249-1257, 1992

ほてりに対する白虎加人参湯エキス錠の 臨床効果に対する検討

ヒフ科クリニックいつみ(大阪府) リンド 知子

従来の治療では改善が認められないほてりを訴える患者に対し、既存の治療薬に加えて白虎加人参湯を投与したところ、投与4週後において顔のほてり、汗の量の有意な改善に加えて手足のほてり、DLQIの改善傾向が認められたので報告する。

Keywords 白虎加人参湯、ほてり、多汗

はじめに

ほてりとは温度差などで異常な熱感を感じる状態であり、悪化時は掻痒を伴う場合もある。また、アトピー性皮膚炎などの顔面に紅斑を伴う慢性皮膚疾患や、ステロイド外用剤の漫然長期塗布による副作用からも毛細血管拡張を同時に併発することが多い。多くの場合、原疾患の随伴症状とみなされ、非ステロイド外用薬や抗アレルギー剤などの薬剤により一時的に軽減されると考えられるが、実際にはこれらの薬剤に反応せず治療に苦慮する症例も多い。

当院では以前より、漢方薬である白虎加人参湯を投与することでほてりが緩和されることを多数経験してきた。

そこで今回、原疾患を問わずにほてりを訴える患者に対して白虎加人参湯を投与し、ほてりと白虎加人参湯の使用目標の一つである多汗に対する有用性について検討したので報告する。

対 象

2016年8月から9月の間に当院を外来受診した患者のうちほてりを訴え、従来の治療では改善が認められなかった患者で、本試験に同意を得られた13例を対象とした。

方 法

調査薬剤はクラシエ白虎加人参湯エキス錠(EKT-34)12錠/日を用い、1日3回、食前または食間に投与した。投与期間は4週間とし、投与前後で顔のほてり、手足のほてりおよび汗の量についてVAS(Visual Analogue Scale)を用いて調査し、QOL(Quality of life)の評価として皮膚疾患特異的QOL尺度であるDLQI(Dermatology Life Quality Index)¹⁾を用いた。統計学的解析は、paired t-testを行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1 患者背景

患者背景を表に示した。

2 自覚症状VAS

対象患者13例のうちデータ欠測を除く12例について、白虎加人参湯投与前後のVASの推移を図1に示した。投与前に比べて投与4週後では顔のほてり($p < 0.05$)、汗の量($p < 0.01$)について有意な改善が認められた。手足のほてりについては改善傾向($p = 0.068$)を示した。

3 患者QOL

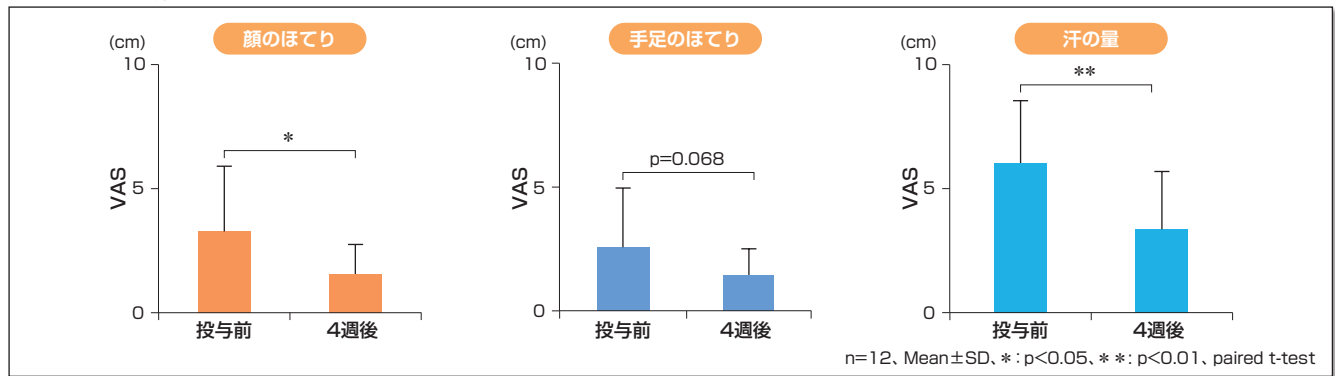
対象患者13例のうちデータ欠測を除く9例について、白虎加人参湯投与前後のDLQIの推移を図2に示した。白虎加人参湯の投与によりDLQIは改善傾向($p = 0.076$)を示した。

表 患者背景(n=13)

年齢(歳)	52.2±20.1【13~78】
身長(cm)	162.8±8.1
体重(kg)	60.8±10.3
原疾患	アトピー性皮膚炎(4)、蕁麻疹(2)、尋常性乾癬(2)、痒疹(1)、異汗性湿疹(1)、尋常性湿疹(1)、尋常性痤瘡(1)、なし(1)
合併症	糖尿病(1)、高血圧症(1)、脂漏性皮膚炎(1)、アレルギー性結膜炎(1)、皮脂欠乏症(1)
併用薬剤	外用 ステロイド外用薬 ストロングゲスト(4)、ベリーストロング(1)、ストロング(3)、ミディアム(7) その他外用薬 ヘパリン類似物質(3)、尿素(3)、マキサカルシトール(2)、グリチルレチン酸(2)、クリンダマイシンリン酸エステル(2)、タクロリムス水和物(1)、ピオチン(1)、フルドロキシコルチド(1)、タカルシトール水和物(1)、ケトコナゾール(1)、イブプロフェンピコノール(1)、ヒドロコルチゾン酪酸エステル(1)、カルシボトリオール水和物(1)
	内用 抗ヒスタミン薬 d-クロルフェニラミンマレイン酸塩(3)、フェキソフェナジン塩酸塩(1)、レボセチリジン塩酸塩(1)、エバスタチン塩酸塩(1)、エバスタチン(1) その他内用薬 ベタメタゾン・d-クロルフェニラミンマレイン酸塩配合剤(1)
併用療法	ナローバンド光線療法(中波紫外線)(3)

数値はmean±SD、()内は症例数

図1 VASの推移



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

今回、原疾患を問わずにほてりを訴える患者に対して白虎加人参湯を投与したところ、投与4週後において顔のほてり、汗の量の有意な改善に加えて手足のほてり、DLQIの改善傾向が認められた。

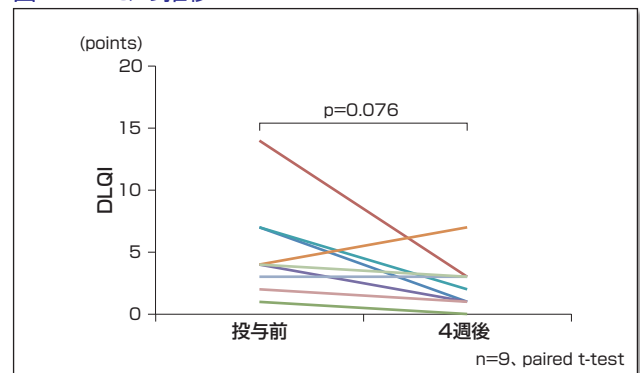
白虎加人参湯は5つの生薬より構成される漢方薬であり、アトピー性皮膚炎²⁾や酒皰³⁾など多くの皮膚疾患へと応用されている。ほてりや汗を改善する詳細な機序は不明であるが、白虎加人参湯に含まれる石膏や知母の清熱作用⁴⁾がほてりの改善に働き、人参・知母・甘草・粳米の水分を保持する作用⁵⁾によって多汗が改善したと思われる。これらの自覚症状の改善が多くの患者のQOLの向上に繋がったと考えられた。

白虎加人参湯のほてりに関する報告として、杉田⁶⁾は従来の治療では改善しない顔面のほてりに対し、白虎加人参湯服用によりほてりの自覚症状と紅斑の他覚所見に改善が認められたと報告している。夏秋²⁾は白虎加人参湯が適する患者の特徴として顔のほてりの強さを重要視するとしている。今回の検討でも顔のほてりに改善が認められており、加えて手足のほてりにも一定の効果が認められた。手足のほてりは軽症例が多かったため統計学的には改善傾向にとどまったが、部位を問わずほてりに白虎加人参湯が効果を示す可能性が示唆された。

今回の検討において、ほてりや汗の量について白虎加人参湯の服用2週後より改善する症例が見られた(data not shown)。織部⁷⁾は全身の汗に加えて発熱のある患者に白虎加人参湯を投与することで、数日後には汗と発熱の両方に効果があったとしている。個人の体質に白虎加人参湯が合致している場合は、早期の改善が期待できると思われる。

当院ではほてりを指標に白虎加人参湯を使用しているが、自覚症状の改善に加えて原疾患が改善するケースを経

図2 DLQIの推移



験している。今回の調査において原疾患の改善に対する詳細調査は行っていないが、DLQIの下位項目である「症状・感情」のスコアは悪化することなく推移していた。白虎加人参湯はほてりや汗などの症状の改善により患者の心理的な負担を軽減し、皮膚症状のコントロールに寄与できるものと思われる。

以上のことから、西洋医学的なアプローチでは改善しないほてりや汗に対して白虎加人参湯は有用な薬剤であると考えられる。

まとめ

白虎加人参湯は従来の治療では改善が認められないほてりや汗に対して有用性を示し、QOLの改善に寄与できる薬剤であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Finlay AY, et al.: Dermatology Life Quality Index (DLQI) a simple practical measure for routine clinical use. Clin Exp Dermatol 19: 210-216, 1994
- 2) 夏秋 優: アトピー性皮膚炎に対する白虎加人参湯の効果. 皮膚の科学 9: 54-60, 2010
- 3) 橋本喜夫: 酒皰及び酒皰様皮膚炎に対する漢方薬の有効性—特に白虎加人参湯の有効性—. 漢方医学 34: 351-356, 2010
- 4) 佐竹元吉 ほか: 漢方210処方生薬解説. じほう: 2001
- 5) 安井廣迪: 臨床応用漢方処方ガイド. コーリン: 2015
- 6) 杉田康志: ほてり感に対する白虎加人参湯の使用経験. 新薬と臨床 51: 120-123, 2002
- 7) 織部和宏: 名人ハッケヨイ、治療の実際 多汗症の漢方治療. 漢方の臨床 58: 1721-1729, 2011

耳鼻科領域における口渇に対する 白虎加人参湯の有用性の検討

ヤタケ耳鼻咽喉科医院（福岡県） 矢武 克之

唾液分泌の低下は口渇だけではなく口内の痛みや味覚異常などの二次的な障害を引き起こし、QOLが損なわれる。今回、口渇を主訴とする患者15例に対する白虎加人参湯の効果を検討したところ、自他覚的な症状の改善が認められたので報告する。

Keywords 口渇、痛み、苦味、口腔乾燥症

はじめに

口腔乾燥症は、種々の原因によって唾液の分泌量が低下し、口腔内が渇くことで多飲・頻尿などを引き起こすが、身体的に重篤となる場合が少なく、臨床現場では軽視されがちである。しかし、口腔内が乾燥することで口渇をはじめ、口腔粘膜の疼痛、口内炎、口臭、う蝕や歯周病、味覚異常、発声障害などの二次的な障害を示し、QOLが損なわれることが問題となっている。

口腔乾燥症に対する標準治療薬として、今日の治療指針には人工唾液、セビメリン塩酸塩やピロカルピン塩酸塩などが挙げられているほか、白虎加人参湯、麦門冬湯、八味地黄丸などの漢方製剤も記載¹⁾されている。白虎加人参湯の口渇に有用とされる報告^{2, 3)}は多数あり、証を考慮せず一律投与した際にも広範囲の患者に対し有効であったとの報告⁴⁾もある。

今回、口渇を訴える患者に対して、白虎加人参湯を投与し良好な結果を得たので報告する。

対 象

2016年1月から2016年9月の間に当院を受診し、口の渇きを自覚的に訴え、症状の改善を希望した患者のうち本調査への参加に口頭で同意が得られた15例を対象とした。

方 法

クラシエ白虎加人参湯エキス錠(EKT-34)を1回4錠、1日3回朝昼夕食前または食間に経口投与した。投与期間は4週間とした。併用薬については、白虎加人参湯以外の漢方製剤・生薬製剤は使用不可とした。漢方薬以外の併用薬については、調査開始1ヵ月以前より服用している薬剤

については特に制限を設けないが、試験期間中は用法・用量を含め原則変更しないこととした。

調査項目

(1)患者背景

調査開始時に対象患者の性別、年齢、診断名、罹病期間、既往歴、合併症について調査した。

(2)自覚症状

口の渇き、口内の痛み、口の苦味、声の出し難さ、声のかすれをVisual Analogue Scale(以下、VAS)を用いて、治療前後に調査を行った。

(3)他覚所見(表1)

唾液分泌量の検査として柿木の臨床診断基準⁵⁾を用いて、4段階(重度、中等度、軽度、正常)で医師が判定した。

(4)効果判定

自覚症状と他覚所見の結果を総合的に判断し、6段階(著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化、判定不能)で判定した。

解析方法

VASについてはpaired *t*-test、他覚所見についてはMann-Whitney *U*-testを用い、両側検定で行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

表1 臨床診断基準⁵⁾

度 数	所 見
0度(正常)	口腔乾燥や唾液の粘性亢進 ^{*1)} はない
1度(軽度)	唾液が粘性亢進 ^{*1)} 、やや唾液が少ない、唾液が糸を引く
2度(中等度)	唾液が極めて少ない、細かい泡 ^{*2)} がみられる
3度(重度)	唾液が舌粘膜上にみられない

※1 粘性亢進：糸引き状態で判定し、1～2mm以上の泡の場合は1度と判定する

※2 細かい泡：おおよそ1mm以下の泡あるいは白くみえる泡

結 果

(1)患者背景

患者背景を表2に示した。

(2)自覚症状VAS(図1)

「口の渇き」は投与前 8.6 ± 2.3 から投与後 4.4 ± 2.3 、「口内の痛み」は投与前 6.8 ± 4.1 から投与後 4.0 ± 2.8 に低下し、有意な改善を認めた($p < 0.001$)。「口の苦味」は投与前 1.9 ± 1.1 から投与後 1.1 ± 2.1 に低下し、改善傾向を示した($p = 0.06$)。「声の出し難さ」は投与前 0.4 ± 0.1 から投与後 0.2 ± 0.6 、「声のかすれ」は投与前 0.4 ± 0.2 から投与後 0.2 ± 0.7 に推移した。

(3)他覚所見(臨床診断基準⁵⁾)(図2)

投与前では重度5例、中等度10例であったが、白虎加人参湯による治療後には15例中14例に1段階の改善が認められ、投与前後において有意差を認めた($p < 0.001$)。

(4)効果判定

中等度改善1例(6.7%)、軽度改善13例(86.6%)、不変1例(6.7%)であった。

(5)安全性

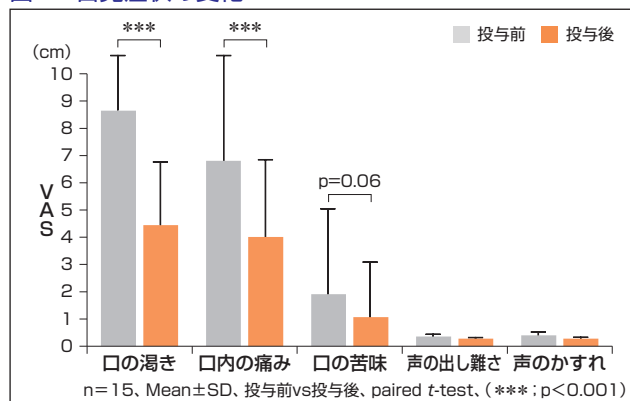
調査期間中、調査薬剤によると思われる有害事象は認められなかった。

表2 患者背景

性別	男性	4例
	女性	11例
年齢	74.1 $\pm$ 6.3歳(63~85)	
診断名	口腔乾燥症	15例
罹病期間	10.3 $\pm$ 10.1ヵ月(1~36)	
既往歴	あり	4例
	アレルギー性鼻炎	1例
	慢性気管支炎	1例
	耳性めまい	1例
	間質性肺炎	1例
	なし	11例
合併症	あり	2例
	慢性気管支炎	1例
	耳性めまい	1例
	なし	13例
併用薬剤(重複あり)	あり	3例
	カルボシステイン	1例
	アデノシン三リン酸二ナトリウム	1例
	メシル酸ベタヒスチン	1例
	デブレン	1例
	なし	12例

年齢、罹病期間はMean $\pm$ SDで示す。

図1 自覚症状の変化



考 察

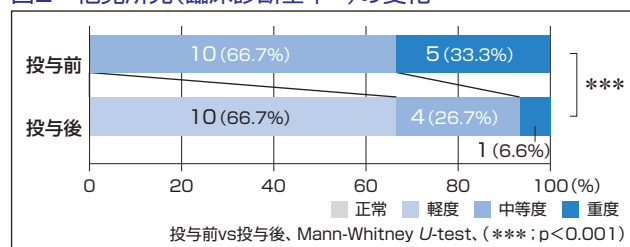
白虎加人参湯は石膏、知母、粳米、甘草から構成される白虎湯に人参を配合した方剤であり、漢方医学的には石膏・知母を中心とした止渴作用に知母・粳米・甘草・人参による滋潤作用が複合的に作用し口渴を改善するとされる。一方、西洋医学的には知母に含まれるサポニン類には唾液分泌促進作用があり、その内作用の最も強い timosaponin A-Ⅲは石膏($\text{CaSO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)との組み合わせで唾液分泌作用が相乗的に増強されたとの報告⁶⁾がある。

今回、口腔乾燥症患者に白虎加人参湯を4週間投与したところ、自覚症状として「口の渇き」「口内の痛み」で有意な改善を示し、「口の苦味」は改善傾向を示した。唾液には粘膜保護作用、自浄作用、抗菌作用、pH緩衝作用などがあり、分泌低下によって口渴、口内の痛みや灼熱感、味覚異常、口内炎、口臭、う蝕や歯周病などを呈する。白虎加人参湯は口渴のみならず、唾液分泌低下に伴うこれら二次的な障害に対する効果が一部示唆された。

また、他覚的な評価方法として柿木の臨床診断基準⁵⁾を用いたところ、投与前後で有意な改善を示した。この手法は自覚症状や唾液分泌の状態とよく相関する⁷⁾ため、ガム法やサクソン法、吐唾法などに比べ簡便で、かつ日常診療でも実施しやすい。副作用についても全例において発生せず、安全性の高い薬剤であると考えられた。

口渴に対する白虎加人参湯の有用性については数多くの臨床報告^{2, 3)}があるが、今回実施した調査においても自他覚的に既報告と同様の有用性が確認できた。以上の結果より、口腔乾燥症患者に対し、白虎加人参湯は有用な薬剤であることが示唆された。

図2 他覚所見(臨床診断基準⁵⁾)の変化



【参考文献】

- 1) 秋山芳夫: 今日の治療指針2016年(医学書院): 1578-1579, 2016
- 2) 戸谷収二: ドライマウス患者に対する白虎加人参湯エキス錠による治療効果、新薬と臨床 62: 1884-1888, 2013
- 3) 矢久保嗣 ほか: ジンピラミドにより生じる口渴に対する白虎加人参湯のエキス細粒の使用経験、日本東洋医学雑誌 46: 433-438, 1995
- 4) 山田泰司 ほか: 向精神薬による口渴患者に対する白虎加人参湯の使用経験、和漢医薬学会誌 4: 260-261, 1987
- 5) 柿木保明: 口腔乾燥症の診断・評価と臨床対応—唾液分泌低下症候群としてとらえる—、歯界展望 95: 321-332, 2000
- 6) 陳福君 ほか: 糖尿病マウスにおける白虎加人参湯及び構成生薬知母成分による唾液分泌促進作用、漢方と最新治療 5: 273-279, 1996
- 7) 柿木保明 ほか: 口腔乾燥症の診断基準に関する調査研究、厚生労働省長寿科学研究事業「高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究」平成14年度研究報告書: 37-41, 2002

精神科領域における柴朴湯の有用性 ～抗不安薬減薬の試み～

土浦メンタルクリニック（茨城県） 上月 英樹

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、確かな効果と即効性が期待できるが、その一方で依存や耐性、離脱症状がみられることがあり問題となっている。そこで今回、気分のふさぎや不安神経症に適応がある柴朴湯を向精神薬服用中の患者に併用したところ、減薬や離脱が可能となった症例を経験したため報告する。

Keywords 柴朴湯、抗不安薬減薬、精神科

はじめに

ベンゾジアゼピン系抗不安薬はその効果の確かさと即効性で、精神科臨床においては頼りになる存在である。困った時のエチゾラム頼み、百万言の言葉より一錠のくすり、などで表現することもある。ベンゾジアゼピン系薬物にはGABAの脳内作用を強め中枢神経系を抑制する薬理作用がある。

その一方で、依存、耐性および離脱症状がみられ、深刻

表1 BZD系抗不安薬の副作用

しばしば認められるもの	ときに認められるもの	まれに認められるもの
眠気	食欲不振	黄疸
ふらつき	悪心、嘔吐	発疹、かゆみ
失調	便秘その他の胃腸症状	血液障害
めまい	口渇	振戦
脱力感	排尿困難	手足しびれ
倦怠感	頭痛	発汗、熱感、のぼせ感
もうろう感	低血圧	乏尿、尿蛋白
	興奮錯乱などの奇異反応	浮腫、月経異常

抗不安薬が禁忌とされるもの：1. 重症筋無力症、2. 急性狭隅角緑内障
村崎光邦：BZの副作用。精神治療薬大系 第4巻。星和書店：146-238, 1997

表2 BZD系抗不安薬の副作用

心血管系	低血圧、血栓性静脈炎、動脈内投与時の血栓と壊死
呼吸器	呼吸抑制(特に呼吸器疾患を有する高齢者)
内分泌・代謝系	新生児低体温(妊娠末期に母親がBZD系薬物摂取時)、女性化乳房、甲状腺ホルモン遊離抑制
血液系	血小板減少症、顆粒球減少症
肝・消化器系	胆汁うっ滞性障害、口渇、便秘、悪心
皮膚系	発疹、じんま疹
泌尿器系	排尿障害
中枢神経系	精神運動機能の障害、健忘、奇異反応、遅発性ジスキネジア、脳室の拡大
催奇形性	催奇形性、新生児への影響、授乳への影響
急性中毒	自殺目的による過量服用
依存性	高用量依存、臨床用量依存、退薬症状

村崎光邦：BZの副作用。精神治療薬大系 第4巻。星和書店：146-238, 1997

な問題となっている。一般的な副作用も表1、2に示したように多岐にわたる。離脱症状は表3のように感覚過敏や離人症、てんかん発作なども含み深刻である。要するに、ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、圧倒されるような不安や

表3 ベンゾジアゼピン誘導体長期投与後にみられた離脱症状

[6報告のまとめ、全患者55名、数字は患者の割合(%)]

A. 非特異的症状	
睡眠障害	71
不安	56
不快/被刺激性	49
筋肉痛/筋れん縮	49
振戦/ふるえ	38
頭痛	38
嘔気/むかつき/食欲・体重減少	36
発汗	22
霧視	20
B. 知覚変化(量的)	
感覚過敏	
音	38
光	24
臭い	15
触覚	11
感覚鈍麻	
味	7
臭い	4
知覚異常/麻痺異常/微痛覚	22
C. 知覚変化(質的)	
運動感覚(動揺感、運動知覚障害)	>20
視覚(対象動揺、平面のうねり、小視症、大視症)	>13
味覚(金属性味覚、奇妙な味覚)	13
聴覚(反響そして共鳴現象)	2
臭覚(奇妙な臭い)	2
D. ほかの現象	
離人症/現実感喪失	24
E. 主な付随現象	
精神病	7
てんかん様発作	4

向精神薬療法ハンドブック(改訂第3版)。南江堂：243, 1999

焦燥に短期間使用すべきもので、漫然と長期投与するのは厳につつしむべきである。しかし現実には、「服用して安定しているから止めたくない」、「出してくれないなら医者を変える」などの訴えに対し、医師によっては減薬についての説得に長時間の診察を続けるより、よほどの量でなければ処方したほうが現実的だと判断して、その結果、常用量依存としてしまうことがある。

減薬については、日本睡眠学会の指針にもあるとおり¹⁾、四分の一錠ずつ、一、二週間毎に、また長期にわたり服用しているときはもっとゆっくり一ヵ月毎に減らしていくなどとされているがなかなかうまくいかない。長期であればあるほど、人生にはさまざまな出来事、ライフイベントが容赦なく襲いかかり、またすぐ元の量に戻ることが多い。

そこで、依存、耐性および退薬症状のない漢方薬、すなわち、気分のふさぎや不安神経症に適応があり²⁾、即効性も期待できるという、柴朴湯(クラシエ柴朴湯エキス細粒)を現在服用中の向精神薬に追加して、そのあと徐々に抗不安薬を減らしていく、そして不安や焦燥で耐えられない事態に遭遇したら、まず柴朴湯を頓用でも服用していただくことを繰り返すことで、抗不安薬を減量から中止へ持って行こうと試みた。

やはり、頼もしい助っ人、ベンゾジアゼピン系薬物は、「大事な時にこそまた服用できるようにしておこう」などと患者様に話しながら実施した。まだ、統計学的にいえるほどの数ではないため、いくつかの症例をお示ししたい。

全般性不安障害

全般性不安障害は、さまざまな事柄について過剰な心配(予期憂慮)を持つもので、そのことで著しい苦痛や社会的、職業的な活動に影響が及んだ場合に診断される。人生の長きにわたることが多く、それがゆえにベンゾジアゼピン系抗不安薬の依存形成がされやすい障害の1つである(表4)。

【症例1】50歳代後半 女性

子供の恋愛問題をきっかけとして、本来の心配性の性格も相まって発症。当院でエチゾラムを処方され、一旦軽快した。しかし、2年後子どもの結婚問題(幸せな結婚をしたが、長続きしなかったらとの不安)で再発、またエチゾラムを使用し軽快。しかし「ずっとエチゾラムを飲んでい

たい」などと言い始めたため、長期連用した場合の依存形成の危険性を話し、柴朴湯の効用を説いたところ納得され併用としたところ、1ヵ月後には「漢方薬を飲んで、より安定した。とても良い」と言い、2ヵ月後には基本的にはエチゾラムを使用せずとも生活できるようになった。

うつ病

うつ病では、急性期は抗うつ薬が効いてくるまでの間の耐えがたい不安、焦燥に抗不安薬が用いられるが、そのあともその効果に魅了されて処方を求める人が多い。

【症例2】50歳代後半 女性

平成24年より当院で治療をしている。難治性であったが、ミルタザピンに反応し、この1~2年は寛解状態であった。エチゾラムの減量を再三再四提案したが「恐い」と言って応じなかった。そこで柴朴湯の追加からはじめたところ、「心が落ち着いてきた」と言い、1ヵ月後からエチゾラムを半減(1日1.5mgより0.75mgへ)、さらに1ヵ月後より1日0.5mg、そしてその1ヵ月後には1日0.25mgとなり、その1ヵ月後中止に成功した。

パニック障害

【症例3】50歳代後半 女性

26歳発症で他院でエチゾラムを漫然と処方されてきた方である。SSRIなどが試されないまま7年前に来院され

表4 全般不安症/全般性不安障害 (Generalized Anxiety Disorder)

診断基準	300.02(F41.1)
A.	(仕事や学業などの)多数の出来事または活動についての過剰な不安と心配(予期憂慮)が、起こる日のほうが起こらない日より多い状態が、少なくとも6ヵ月間にわたる。
B.	その人は、その心配を抑制することが難しいと感じている。
C.	その不安および心配は、以下6つの症状のうち3つ(またはそれ以上)を伴っている(過去6ヵ月間、少なくとも数個の症状が、起こる日のほうが起こらない日より多い)。 注：子どもの場合は1項目だけが必要 (1) 落ち着きのなさ、緊張感、または神経の高ぶり (2) 疲労しやすいこと (3) 集中困難、または心が空白になること (4) 易怒性 (5) 筋肉の緊張 (6) 睡眠障害(入眠または睡眠維持の困難、または、落ち着かず熟眠感のない睡眠)
D.	その不安、心配、または身体症状が、臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル。医学書院: 220, 2014

たため、まずセルトラリンで発作をコントロールし、徐々にエチゾラムを切る予定であったが、「発作がこわい。エチゾラムはとてもよく効き手離せない」と言い、3年程エチゾラムのみ服用してきた。そこで柴朴湯の効果について、特に即効性もある点も強調して処方開始したところ、「日常的な不安にも効いた」と言い、2ヵ月後には、エチゾラムなしで生活できるようになった。

統合失調症

【症例4】40歳代後半 男性

平成9年より通院している患者様で時に妄想的となる。妄想になった時(親族に対して)に抗精神病薬の増量と、即効性を期待してジアゼパムを使用していたが、使い勝手がよいのか連用するようになっていた。そこで柴朴湯を追加し、3週間後にジアゼパム5mg錠を2mgに減量(1日10mgを4mgへ)、さらに、1週間後には、ジアゼパムを切った。離脱症状はおこらなかった。統合失調症者は変化を拒む傾向もあるが、同じような作用のある漢方薬を追加するとのことで容易に合意に至った。

【症例5】40歳代後半 男性

慢性期で長く経過している患者様で、この方も平成9年より通院している。エチゾラムの減量には長く抵抗を示していたが、まず柴朴湯を追加し1ヵ月後よりエチゾラム0.5mg錠を0.25mgへ減薬、その1ヵ月後に中止とした。特に離脱症状はみられなかった。

まとめ

ベンゾジアゼピン系抗不安薬は、一時的に使ってこそその効果が光る。苦しくなったときにこそまた、その威力が発揮できる。しかし常用的になっている人に、だからこそすぐ減らせと言っても万人が従うわけではない。そこで柴朴湯の効果や安全性をよく説き、まず追加し、状態をみて、ベンゾジアゼピン系抗不安薬を減量から中止へもっていく。その説明のとき、ぜひ頓用での効果もあることを伝えていただきたい。

さらに、その上で、これからは、初診時にやむをえずベンゾジアゼピン系抗不安薬を投与するときには、ペアで、柴朴湯を併用することが、早めの抗不安薬減薬や中止に結び付くと考ええる。

なお、漢方薬の利点のみを挙げたような感があるが、もちろん様々な副作用(たとえば発疹や電解質異常、肝機能障害など)のあることも常に忘れてはいけない。100例を超える症例に柴朴湯を使用したか、5例に肝機能障害(GOT、GPT 80台~200前半)を経験し、中止したことを付記したい。当然のことであるが、採血による肝機能のモニタリングは必須と考える。3例は自覚症状なし、2例は一過性の発熱や背部痛であったが、5例とも、中止により全快している。

いずれにしても、柴朴湯を使用する意義や目的を明確化し、患者様の強い同意と共に使用すれば、抗不安薬依存からの脱却において、当剤は十分寄与できると考えている。

【参考文献】

- 1) 三島和夫 ほか: 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン. 日本睡眠学会: 2013
- 2) 神戸中医学研究会 編: 中医処方解説. 医歯学出版株式会社: 235, 1982

セミナー開催情報

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

第9回 医師のための夏季漢方入門セミナー

主催	東京女子医科大学附属東洋医学研究所
会期	2017年7月22日(土) 15:00~21:00 7月23日(日) 9:00~15:00 2日間
会場	東京女子医科大学病院 第1病棟3階 会議室 (東京都新宿区河田町8-1 都営地下鉄大江戸線若松河田駅徒歩5分ほか)
講師	松田 邦夫(特別講師)、佐藤 弘、杵渕 彰、稲木 一元、伊藤 隆、他
参加資格	日本の医師免許をお持ちの方
募集人員	30名(先着順、定員になり次第締め切り)
参加費用	10,000円(夕食・昼食代、資料代含む) ※宿泊が必要な方は各自でご手配ください
申込期間	2017年4月24日(月) 9:00より受付
申込方法	東洋医学研究所ホームページをご確認いただき専用申込書をダウンロードして記入し、 E-mailで申し込み手続きを行ってください セミナー案内ページ http://www.twmu.ac.jp/IOM/kankeisya/index.html
申込先	東京女子医科大学附属東洋医学研究所 E-mail: seminar.bd@twmu.ac.jp TEL: 03-6864-0824 FAX: 03-6864-0827 ご注意ください: webメール(ヤフーメール、gメール等)は受信できませんのでご了承ください

第7回 若手医師のための漢方医学セミナー

主催	日本中医学会、日本TCM研究所、クラシエ薬品株式会社
会期	2017年10月6日(金)~10日(火) 4泊5日
会場	阿蘇リゾート グランヴィリオホテル 〒869-2232 熊本県阿蘇市赤水米塚温泉1600-3 TEL: 0967-35-2111
参加資格	原則として30~40歳までの若手医師で、日常診療に携わっている方
募集人員	20名(先着順、定員になり次第締め切り)
参加費用	40,000円(期間中の宿泊費、食事代としてホテルに直接お支払いいただきます) ※受講料、テキスト代などは一切かかりません
申込方法	2017年6月1日より申込を受付いたします 下記クラシエ薬品株式会社ホームページ「漢方優美」内の「若手医師のための漢方医学セミナー」 募集要項をご確認いただき、6月1日以降にE-mailでお申し込みください
申込ページ	クラシエ薬品株式会社ホームページ「漢方優美」 http://www.kampoyubi.jp/

アトピーの真実と
漢方治療の有用性

—炎症を抑えるべからず助くるべきである—

栗が丘クリニック(長野県) 荒井 恵子

キーワード アトピー性皮膚炎、ステロイド、標治・本治、治療

現在のアトピー治療には、ステロイド剤を主とした西洋治療と脱ステロイドという意識とともに注目され始めた漢方治療とがある。ただ、ステロイドの副作用が叫ばれ、脱ステロイドの意識が高まる一方で、リバウンドのリスクもアピールされ、いまだにステロイド治療が主流であることや、せっかく期待されている漢方治療もいまひとつ定着していない背景には「炎症を抑える」ことが治療であるという基本的な考え方があるからである。こう述べて、「え？炎症を抑えるのが普通でしょ!!」と誰しもが思うであろう。それくらい「抗炎症」という治療概念は動かざる石のごとく定着しているはずである。果たして、石は動かずとも、医師が動かずして良いのであろうか？われわれ医師は、長年の歴史の間、もっと良い治療があるに違いないと、検証を重ね新しい治療を生み出してきた。どんなに強力なステロイド剤がこの世に生み出されても「これで完治します」と胸を張って言える医師がどれだけ存在するであろうか？その現実に向き合えば、今一度違う視点でアトピーという疾患を見直してみようという気持ちが生じ起こってくるのではないかな？

そこで、私は提唱したい。「炎症を抑えるべからず、むしろ炎症を助け終息を目指すべきである」と。これは、決して思い付きで言っているのではない。医師となった人が、一度はひも解いているはずの病理学の本に、「炎症は回復反応である」としっかり書いてある。そして、皮膚科の教科書に載っている湿疹三角を見ると、炎症のゴールは治癒である。われわれは、ステロイド剤のあまりの魅力に、この基本的な身体のしくみを忘れさせられたのかもしれない。

実際、漢方治療を主とした治療(といってもステロイドゼロではない)を行っている中で、常識で考えるとちょっと不思議な現象が起きるケースが少なくない。いわゆる、完治する前に症状がひどくなるケースである。

われわれは、どんな時にひどくなると解釈するのであろうか？よく言われるのが

「ジュクジュクがひどくなった」

「乾燥がひどくなって皮膚がぼろぼろと剥がれ落ちる」

「かゆみがひどくなった」と。

そこで、湿疹三角を見よう(図1)。まさに、治癒の一手手前が「落屑:皮膚が剥がれ落ちる」、その手前が「痂皮化:乾燥」、その一手手前が「びらん:ジュクジュク」である。われわれが「ひどくなった」と解釈している状態が、実は治癒に向かう最後のハードルであったということが湿疹三角から読み取れる。アトピーが治らないのはなぜなのか。それは治療の過程で起こる反応を止めて振り出しに戻してしまうことにあるのかもしれない。

以上の考え方をもとに、アトピー性皮膚炎の診療を行っているわけだが、日頃から心がけていることが以下のことである。

図2を見て頂きたい。この資料を基に下記の説明を患者様に行っている。

1. 炎症は弱った細胞を元気な細胞に戻すための反応である。例えるならば、傷んだ道路をきれいに舗装するときの、掘り起こす作業が炎症の始まりである(図2-①)。
 2. なぜ炎症の状態が長く続くのか？というと、道路工事と言えば、日照などの過酷な環境下での過重労働で労働者が精魂果てたために、工事が進まずに停滞している状態である。人間の身体で言うと、工事を遂行するための気力・体力がないために、炎症を治癒まで持っていく力がない状態である。この状態が慢性炎症である(図2-②)。
 3. その対策として、漢方治療が役に立つ。とりあえず炎症を鎮静化するためのお手伝い(標治)いわゆる対症療法と自身の力で炎症から治癒に持っていくための基礎力をつける(本治)いわゆる体質改善が漢方治療の役割である。道路工事であれば、標治とはお手伝いのための援軍を送ることであり(図2-③)、本治とは、しっかり工事を遂行できるために会社を立て直すことである(図2-④、⑤)。
 4. ステロイドの作用について:炎症を抑える。つまりは湿疹三角のように治癒の方向に進んでいる炎症が始まる前の状態に戻すことである。道路工事に例えると、掘り起こした道路をまた埋めて元に戻すことになる。つまり、見た目は平らだが傷んだままの道路である。皮膚で言うと弱った細胞のままということになる。人間の身体は、弱った細胞は元気な細胞にしたいので、ステロイドをやめれば、炎症→治癒という反応が再開するわけで、道路工事と言えば、いったん中断していた道路工事が再開されるわけである。これをわれわれは「リバウンド」と呼んでいる。
- 上記の説明を行った上で、以下の問題を提起している。

- a. そもそもなぜ細胞が弱るのか？細胞を弱らせないために

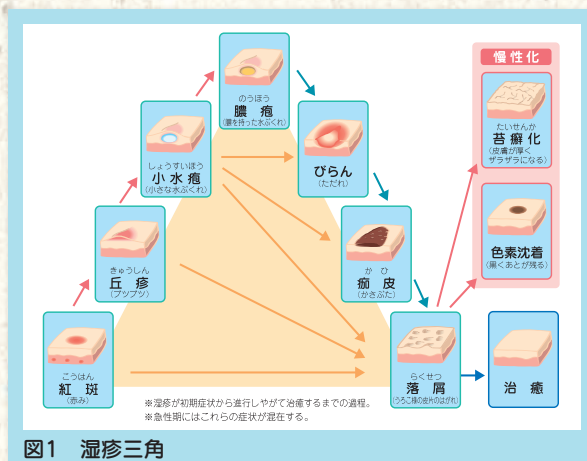


図1 湿疹三角

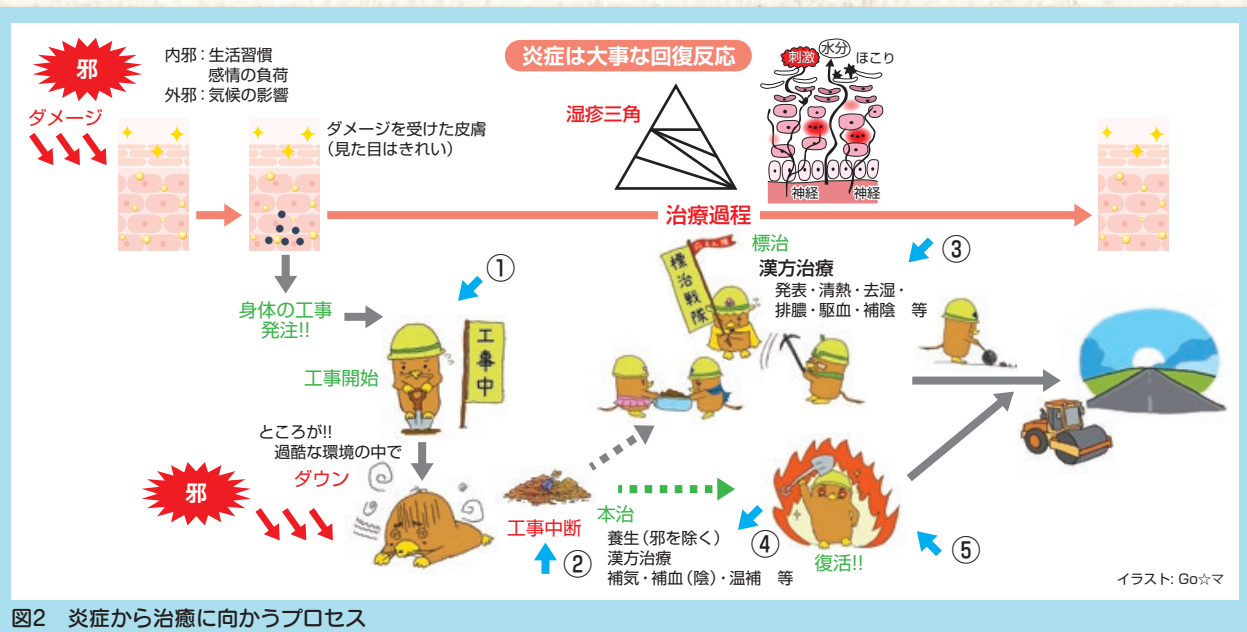


図2 炎症から治癒に向かうプロセス

必要なことは何か？

b. ステロイドを使うことは良くないのか？

c. 漢方薬は効くまでに時間がかかるのか？

● a. について

東洋医学では、身体に害を及ぼすものを「邪」と定義している。われわれが通常使っている「ダメージ」と言い換えても良いであろう。その「邪」によって正常な細胞を保つことができず弱ってしまうわけである。身体の内側に生じる邪を「内邪」、身体の外側の邪を「外邪」と称す。具体的には「内邪」は生活習慣(食生活、活動と休息のバランスの不良)、「外邪」は六淫(風、寒、暑、湿、燥、火)つまり気候である。治療のゴールは、体調・体質にあった食生活(薬膳)に留意し、適切な休息をとる、気候の影響から身を守るといったセルフケアのできるライフスタイルの確立である。

● b. について

脱ステロイドで一番問題にされているのが「リバウンド」である。後に述べるが、漢方薬が世間で言われているほど治癒までの時間がかかるわけではないが、ステロイドの対症効果に比べると炎症の終息には時間を要す。その間ひどい状態ですごすのは大変な苦痛を伴う。

そこで、「ステロイドは“治す”ためではなく、“楽にする”ために使ってね」とお伝えしている。時に山登りに例えることもある。一番ひどいと感じる「びらん」「痂皮」「落屑」の状態は、図をお見せしながら「今、とても悪化しているという感じだと思っのですが、この図をみてもうとわかるように、治る一歩手前なんです。山登りで言うと“9合目”、一番つらいところですよ。でも、頂上が見えているのです。霧がかかって頂上が見えないと辛いかもしれませんが、頂上が先の方に微かでも見えたらちょっと頑張れませんか？辛くなったらこの図を見てください。今、自分がどの位置にいるのか知ることができます。」

ステロイドを使うタイミングについては、「山登りを始めたものの、体力が続かなかったり、心が折れそうになったら一度下山して態勢を整えるのも大事ですよ。ステロイドはその下山だと思ってください。アトピーの症状が辛くて先が見えなくて心が折れそうになった時はステロイドを使ってくださいね。」とお伝えしている。

● c. について

標治に関しては、いわゆる対症療法なので有効性の判定は2～4週間で行う。ただし、本治に関しては「自力で回復する体を作ることが目的であるので、時間が必要ですよ。」と説明している。

では、実際どのような方剤を使っているかという、標治においては、主病変が何かにポイントを置いて以下のように選択している。紅斑様で熱を持っている場合は、清熱かつ滋潤効果を持つ石膏を含むもの(越婢加朮湯、白虎加人参湯など)、浸出液が多い場合は、黄連解毒湯もしくはそれを含む方剤(柴胡清肝湯、温清飲など)、赤黒く乾燥している場合は、瘀血、血虚が強く慢性化していると考え、どちらかというところというより補う方向、つまり本治に重点を置き、痒みが強く変化が強い場合は、風が主体と考え、麻黄、荊芥、防風、金銀花、連翹等を含む方剤(越婢加朮湯、消風散、荊芥連翹湯など)を選択している。他に膿が目立つ場合は、桔梗を含む方剤を使うこともある。

ただ大切なことは、正気つまり自己治癒力が支えになっていることが必須なのである。ゆえに、弁証が必要になってくる。気血水が満たされているのか？もしくは滞っていないか？陰陽のバランスは整っているのか？そして忘れてはいけないのは、気血水の不調、陰陽のバランスの不調は、患者様のライフスタイルの結果であること、そしてそのライフスタイルを選択した考え方、生き方にあるということである。つまりは、生活を何も変えずに、考え方を何も変えずに治癒に至らしめるのは不可能であるといっても過言ではないと考えている。

とはいうものの、アトピー性皮膚炎と戦いながら、新たなライフスタイルを構築することは、並大抵の覚悟ではできないことであろう。何度心が折れそうになることが想像に難しくない。

そんな時に、われわれ医師が、患者様の頑張りを認め、治癒に向かっていくことをともに信じ、いかに支えていくか？心が折れそうな時に、いたわりつつも、エールを送り続ける。これこそが患者様の治癒力を最大限に引き上げるために、最も大切なことではないかと切に思う今日この頃である。

アトピー性皮膚炎は、必ず治る。そして、治療を卒業できる。私は、多くの患者様から教えて頂いた。

コルチコステロン誘発うつ病 モデルマウスに対する 抑肝散加陳皮半夏の効果



クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、藤田 日奈

はじめに

わが国でのうつ病の生涯有病率は人口の3~7%と報告されている。厚生労働省が実施している患者調査によれば、1996年には43万人であった患者数は2008年には約2.5倍の104万人と著しく増加しており、今後もうつ病患者数は増加していくと考えられている。

多くの精神疾患の発症には、遺伝子あるいは環境が同程度に影響を及ぼすことが知られている。たとえば家族にうつ病患者がいる場合、うつ病の発症率は1.5~3倍高く、遺伝的素因の関与が考えられる一方で、うつ病はストレスを誘因として発症することも多く、環境的素因の関与も示唆されている¹⁾。ヒトがストレスに曝露されると、副腎皮質からのグルココルチコイドの分泌が促進され、血圧や血糖値の上昇を介してストレスに応答することができる。通常、分泌されたグルココルチコイドは、視床下部からのネガティブフィードバックを受け短時間で定常状態まで低下するが、慢性的なストレス下ではネガティブフィードバック機構が障害を受け、グルココルチコイドの濃度は高濃度に維持され、うつ病を始めとした精神疾患が惹起される。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に、消化器症状の改善作用を有する陳皮と半夏を配合した処方で、消化機能が低下した患者に広く用いられる。最近では、認知症の周辺症状や軽度うつ病に対して有効であることが報告されている。本稿では、コルチコステロン(以下、CORT)誘発うつ病モデルマウスを用いて実施した、抑肝散加陳皮半夏エキスの抗うつ効果および海馬神経新生促進効果に関する試験結果を紹介する。

4週間経口投与し、尾懸垂試験および強制水泳試験を実施した。なおうつ様症状は、尾懸垂試験ではマウスを吊り下げた際、強制水泳試験ではマウスを水の張られたビーカーに入れた際の、マウスが動きを止めた時間(無動時間)により評価した。

【結果】 図1に示したように、CORT投与により尾懸垂試験および強制水泳試験の無動時間は有意に延長したが、抑肝散加陳皮半夏エキスの投与により無動時間の延長が有意に抑制された。これらの試験結果から、抑肝散加陳皮半夏エキスは抗うつ効果を有することが示唆された。

【試験 2】 抑肝散加陳皮半夏エキスの抗うつ効果の作用機序を解明することを目的に、海馬における神経新生に対する作用を検討した。評価には、試験1で使用したマウスを用いて、各投与群の海馬歯状回における幼若神経細胞数を測定した。

【方法】 試験1の行動試験終了後、脳パラフィン切片を作成し、幼若神経のマーカーであるDoublecortin(以下、DCX)陽性細胞を免疫染色法により同定し、単位体積当たりの陽性細胞数を測定した。

【結果】 図2に示すように、CORT投与群では、コントロール群と比較して、単位体積当たりのDCX陽性細胞数の有意な減少が認められた。一方、抑肝散加陳皮半夏エキスを投与したマウスでは、単位体積当たりのDCX陽性細胞数に改善が認められた。以上の結果より、抑肝散加陳皮半夏は海馬の神経新生を促進することにより、抗うつ効果を呈している可能性が示唆された。

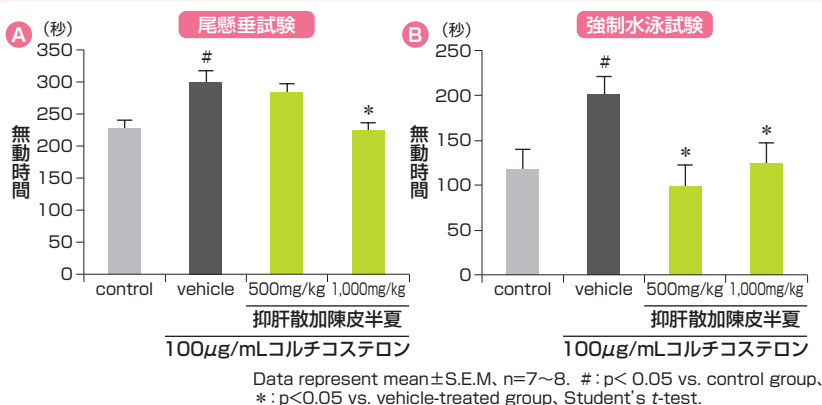
【試験 3】 動物試験の結果より、抑肝散加陳皮半夏エキスは海馬の神経細胞数を増加させることにより、抗うつ効果を呈している可能性が示唆されたが、どの様な作用機序で神経細胞

試験方法と結果

【試験 1】 マウスにおいて、グルココルチコイドの一種であるCORTの慢性投与により、うつ様症状が惹起されることが多くの研究で報告されている。本研究では、CORT慢性投与モデルをうつ病の病態モデルとして使用し、抑肝散加陳皮半夏エキスの作用について検討した。

【方法】 5週齢C57BL/6マウスに、100μg/mL CORT溶液を3週間投与し、うつ様症状を惹起させた。CORT投与終了後、抑肝散加陳皮半夏エキス(500、1,000mg/kg)を

図1 抑肝散加陳皮半夏のうつ様症状に対する効果



胞数を増加させているかは不明である。本試験では、抑肝散加陳皮半夏エキスのCORT誘発増殖能低下に対する保護作用を検討した。

【方法】 6週齢C57BL/6マウスの海馬歯状回より、神経前駆細胞を単離し、培養を行った。培養した神経前駆細胞を培養プレートに播種し、20 μ M CORTと抑肝散加陳皮半夏エキスを同時に添加し、72時間培養を継続した。培養終了4時間前に、10 μ M BrdUを添加し、増殖中の細胞を標識した。培養終了後、免疫染色法により全細胞中のBrdU陽性細胞数を測定し、神経前駆細胞の増殖能を評価した。

【結果】 図3に示すように、CORT添加群では、コントロール群と比較して、BrdU陽性細胞の割合が低下している。一方、抑肝散加陳皮半夏エキスを併用した群では、濃度依存的にCORTによって誘導されたBrdU陽性細胞数の低下を抑制した。以上の結果より、抑肝散加陳皮半夏はCORT誘発増殖能低下に対して保護効果を有することが明らかになった。

考察とまとめ

うつ病の治療現場において、選択的セ

ロトニン再取り込み阻害剤(以下、SSRI)が薬物治療の主流となっている。SSRIは、シナプス間隙のモノアミン濃度の上昇によって抗うつ効果を発揮しているとされている。しかし、シナプス間隙のモノアミン濃度の上昇は急性薬理作用として比較的短時間で起こるにも関わらず、うつ病の回復には1ヵ月以上の期間を要することから、モノアミン濃度上昇以外の作用機序の存在が考えられている^{2, 3)}。

SSRIの脳内モノアミン濃度上昇以外の作用機序の一つとして、海馬における神経新生の関与が挙げられる。マウスにX線照射を行い、海馬神経新生を阻害すると、抗うつ薬の効果が消失することから、抗うつ薬の効果発現には海馬歯状回における神経新生が重要であることが示唆されている⁴⁾。

動物試験の結果より、抑肝散加陳皮半夏エキスはCORTによって誘発されるうつ様症状に対して、治療効果を有することが明らかとなった(図1)。また抑肝散加陳皮半夏エキスを投与したマウスの海馬において、幼若神経細胞数が増加していたことから、抑肝散加陳皮半夏エキスの抗うつ効果の一部に、海馬神経新生が関与している可能性は高いと考えられる(図2)。

一方で、同時に実施した強制水泳試験は、海馬神経新生を阻害してもSSRIの抗うつ効果に変化が認められないことから、海馬神経新生に非依存的な試験法であることが報告されている⁵⁾。本稿で明らかにした海馬神経新生の促進効果以外にも、抑肝散加陳皮半夏エキスには、抗うつ効果に

図2 抑肝散加陳皮半夏の海馬神経新生に対する効果

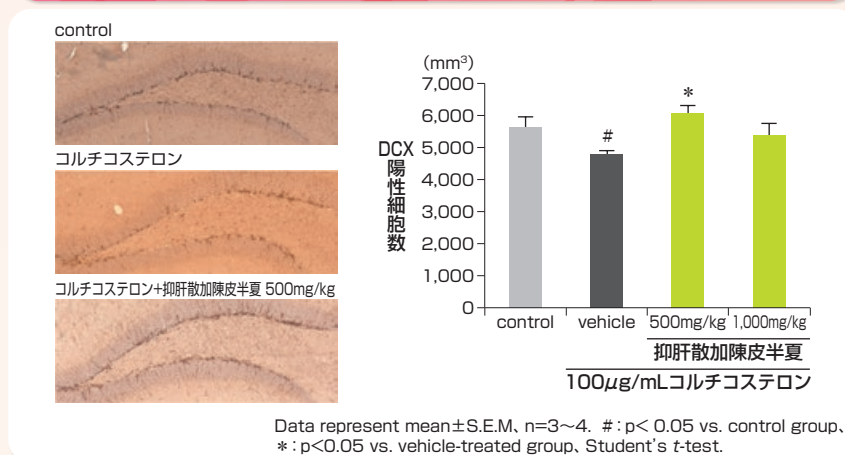
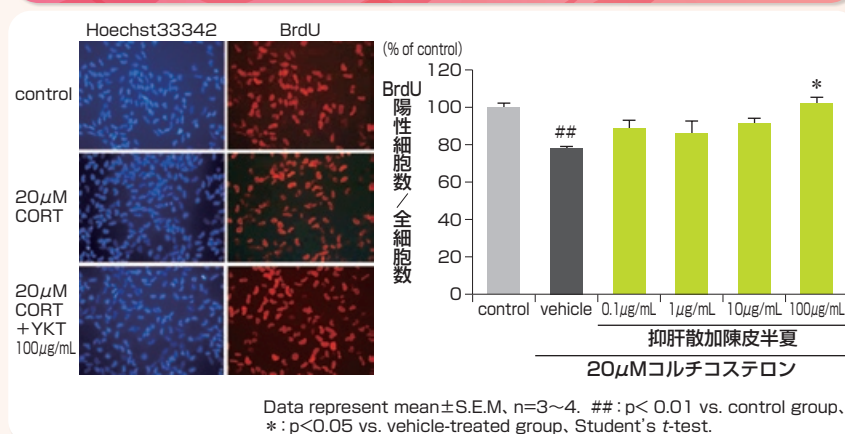


図3 抑肝散加陳皮半夏の神経前駆細胞の増殖能に対する効果



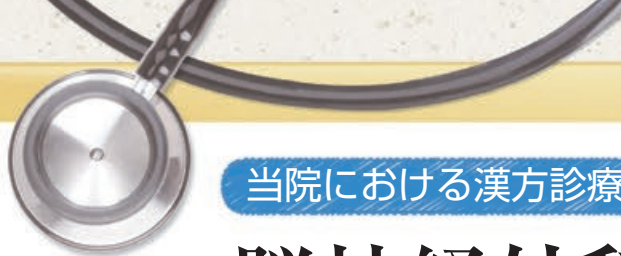
別の作用機序が存在している可能性が考えられる。

また細胞試験の結果より、抑肝散加陳皮半夏エキスは神経前駆細胞の増殖を促進させることにより、海馬神経新生を促進し、抗うつ効果を発現させている可能性が示唆された(図3)。抑肝散加陳皮半夏の構成生薬である当帰や川芎に、神経新生促進作用が報告されていることから、上記生薬に含まれている成分が重要である可能性がある⁶⁾。

本稿の研究結果より、抑肝散加陳皮半夏エキスはストレスによって誘発されるうつ様症状に対して治療効果を示し、その作用機序の一部に海馬神経新生の促進作用が関与していることが示唆された。また、抑肝散加陳皮半夏エキスには、消化器症状の改善作用を有する陳皮と半夏が含まれることから、SSRI服用開始直後に認められる胃腸障害に苦しむうつ病患者に対して有用である可能性が考えられる。

【参考文献】

- 1) Caspi A, et al.: Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 301: 386-389, 2003
- 2) Artigas F, et al.: Acceleration of the Effect of Selected Antidepressant Drugs in Major Depression by 5-HT_{1A} Antagonists. *Trends Neurosci* 19: 378-383, 1996
- 3) Gardier AM, et al.: Role of 5-HT_{1A} autoreceptors in the mechanism of action of serotonergic antidepressant drugs: recent findings from in vivo microdialysis studies. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 10: 16-27, 1996
- 4) Santarelli L, et al.: Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* 301: 805-809, 2003
- 5) David DJ, et al.: Neurogenesis-Dependent and -Independent Effects of Fluoxetine in an Animal Model of Anxiety/Depression. *Neuron* 62: 479-493, 2009
- 6) Xin J, et al.: Radix Angelica Sinensis that contains the component Z-ligustilide promotes adult neurogenesis to mediate recovery from cognitive impairment. *Curr Neurovasc. Res* 10: 304-315, 2013



当院における漢方診療の実際

脳神経外科領域における漢方治療の可能性

医療法人伊豆七海会 熱海所記念病院 脳神経外科 部長 阿南 英典 先生



2007年 長崎大学 医学部 卒業
2009年 東京女子医科大学 脳神経外科 入局
2014年 東京女子医科大学 脳神経外科 助教
2015年 熱海所記念病院 脳神経外科 部長

熱海所記念病院は、開設当初より静岡県熱海市において急性期医療を担う数少ない病院として地域医療に貢献している。同院の脳神経外科は最新鋭の治療機器をいち早く導入し、先進的な治療に取り組んでいる。脳神経外科部長の阿南英典先生は最先端の治療を行いながら、一方で日常診療に漢方を積極的に取り入れることで、高い治療効果をあげておられる。そこで、同科における漢方治療の現状と脳神経外科領域における漢方治療の可能性を阿南先生にお伺いした。

超高齢社会の側面を持つ熱海で地域医療に貢献する当院

戸田中央医科グループ (Toda Medical Group; TMG) の施設として1984年2月に開設した当院は、急性期治療から回復期リハビリテーションまでを一貫して担う病院として長年、地域の医療に貢献しています。さらに、慢性期医療を主目的とした「熱海 海の見える病院」が2015年12月に開設されたことで、地域内で治療が完結できる体制が整いました。

この背景には、熱海市の高い高齢化率があります。熱海市は全国有数の温泉地として華やかな街という印象がありますが、高齢化率は全国平均(平成27年; 26.7%)を大きく上回る44.7%であり、当院を受診される患者さんも多くが高齢者です。

ガンマナイフを導入し最先端の医療を提供

当科は、放射線治療に早くから積極的に取り組んでいる東京女子医科大学脳神経外科との関係が深く、1990年にわが国で初めて頭頸部放射線治療機器の“ガンマナイフ”を導入された高倉公朋先生(元、東京女子医科大学学長)が、当院の名誉院長でもいらっしゃいます。ガンマナイフ

は全国で54施設しか導入されていませんが、当院では最新モデルの“パーフェクション”を全国で3番目に導入し、転移性脳腫瘍、髄膜腫、脳動脈奇形などの脳・頭頸部疾患の治療に応用しています。これらの治療実績が評価され、最近では遠方からも多くの患者さんが受診されています。

また、熱海市を含めた「熱海伊東医療圏」に脳神経外科医が非常に少ないため、かなり広汎な地域からドクターヘリも活用しながら患者さんを受け入れています。

日常診療に幅広く漢方薬を活用している

当科は最新鋭の先端技術を駆使しながら高い治療効果をあげていますが、一方で漢方治療も積極的に行っています。使用頻度の高い処方としては五苓散、柴苓湯があげられます。たとえば、慢性硬膜下血腫は比較的高頻度に扱う疾患の一つですが、初期症例や術後の管理において五苓散が有効な症例が多くあります。また脳梗塞後や転移性脳腫瘍に伴う脳浮腫には柴苓湯が有効であり、実際に処方する機会は多くあります。

全身管理における漢方薬の有効性を実感することがあります。その一つになかなか離床が進まない、あるいはほぼ寝たきりの状態の患者さんの排便コントロールがあげられますが、そのような患者さんには大建中湯を使用して

います。また、脳卒中や脳血管障害に伴いせん妄を呈する患者さんが多くいらっしゃいますが、私は抑肝散加陳皮半夏をせん妄の基本処方と位置付けています。その他、大学病院の勤務時に臨床研究を行った治打撲一方を術後の浮腫に用いています。

漢方薬には多くのメリットがありますが、特に副作用が少ないことは高齢患者さんにとって非常に重要です。とはいえ、低カリウム血症などの全身的な副作用の発現には注意する必要がありますので、定期的な血液検査が不可欠であることは言うまでもありません。

抑肝散加陳皮半夏はせん妄治療の基本処方

私が漢方に興味を持つようになったきっかけは、大学医局の先輩医師が慢性硬膜下血腫の患者さんに五苓散を処方されていたことです。当時は漢方の知識がまったくなかっただけに、「これが効くのか？」と漢方薬に興味を持つようになりました。さっそく論文などの資料で五苓散について調べてみると有効性に関するエビデンスも数多くあり、私も実際に処方してみたところ効果を実感し、現在では五苓散を慢性硬膜下血腫の術後の基本処方と位置付けています。

せん妄の治療には抑肝散加陳皮半夏を基本処方として積極的に処方しています。たとえば、軽症例に対してリスペリドンを使用すると、効きすぎること翌日のリハビリにも支障をきたすことがあります。しかし、抑肝散加陳皮半夏は有効でありながら効きすぎることとはありません。かなりの重症例の場合は抑肝散加陳皮半夏のみで症状をコントロールすることは難しいので、リスペリドンを

表 熱海所記念病院脳神経外科で使用されている主な漢方処方

疾患	漢方処方	備考
慢性硬膜下血腫	五苓散	
脳梗塞後や脳腫瘍に伴う脳浮腫	柴苓湯	
せん妄	抑肝散加陳皮半夏	初期症例や術後管理。重症例はリスペリドン等との併用。
排便管理	大建中湯	
術後浮腫	治打撲一方	



使用しながら抑肝散加陳皮半夏を併用することもあります。

現在使用しているクラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83)は1日2回服用ですから、介護者の負担も軽減されますし、飲み忘れも比較的少ない印象があります。

アパシーの治療に応用できる漢方薬は？

私は日常診療において、西洋医学的な治療のみでは十分な効果が得られない場合に、積極的に漢方治療を取り入れたいと考えています。

その一つが高齢者のアパシー(apathy)です。アパシーがあると日々のリハビリにも支障を来すこともしばしばで、何とか治療したい症状なのですが、現在は他に適当な薬剤がないためにニセルゴリンやアマンタジン塩酸塩を使用しているにとどまっています。

このような症状に対して補剤の可能性を考えています。アパシーに対する有効性が確認されている漢方処方はありませんが、補剤の代表処方である人參養榮湯のアルツハイマー病患者さんを対象とした臨床試験で、人參養榮湯は認知機能の改善に加えてBPSDの指標であるNPI(Neuropsychiatric Inventory)の項目の一つである「うつ」を改善したとの報告がありました¹⁾。この結果から、アパシーにも人參養榮湯の有用性が期待できるのではないかと考えています。

脳神経外科領域における漢方治療の可能性は非常に大きいと思います。私はその可能性を探りながら、さらに今後は自身の臨床経験を踏まえて情報を発信できるよう、引き続き研鑽を積み重ねたいと思っています。

【参考文献】

1) 工藤千秋 ほか: アルツハイマー病における漢方薬 人參養榮湯の作用機序—「Aβオリゴマー仮説」から「ミエリン仮説」へ— 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015

第68回日本東洋医学会学術総会スポンサードセミナー

第24回 東洋医学シンポジウム

漢方 エキス製剤の 上手な使い方

～困ったときの この一手～

2017年 **6月3日** **土**

9:00~11:00

名古屋国際会議場

白鳥ホール②(第3会場)

オーガナイザー

木村 容子 先生

東京女子医科大学
東洋医学研究所

シンポジスト

二宮 典子 先生

【大阪】女性医療クリニック
LUNA心斎橋

大谷 知穂 先生

【静岡】玉嶋血液内科・漢方診療所

佐藤 ふみ 先生

【長野】安曇野赤十字病院 脳神経外科

木村 康子 先生

【東京】木村耳鼻咽喉科小児科医院

高宮城 直子 先生

【沖縄】Naoko女性クリニック

磯村 知子 先生

【東京】磯村クリニック

ランチンセミナー4

漢方の美しさ(三)

ー対薬理論／血虚からの展開ー

日時 2017年6月4日(日) 12:15～13:15

会場 名古屋国際会議場 白鳥ホール①(第2会場)

座長 三谷 和男 先生 医療法人三谷ファミリークリニック 院長

演者 松橋 和彦 先生 長野県厚生農業協同組合連合会 佐久総合病院 内科

スポンサードセミナー3

フレイルと人参養栄湯

ー健康長寿に向けてー(仮)

日時 2017年6月4日(日) 13:30～14:30

会場 名古屋国際会議場 222・223会議室(第5会場)

座長 加島 雅之 先生 熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長

演者 乾 明夫 先生 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 心身内科学分野 教授

【共催】第68回日本東洋医学会学術総会
クラシエ 薬品株式会社

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

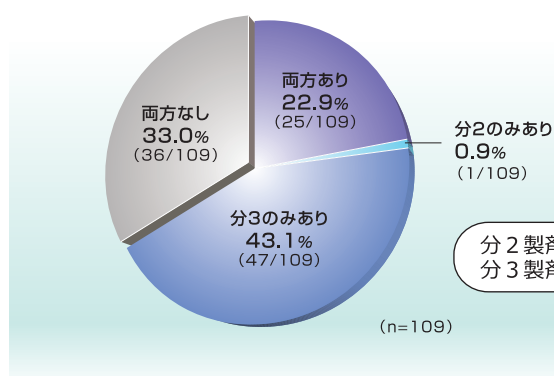
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

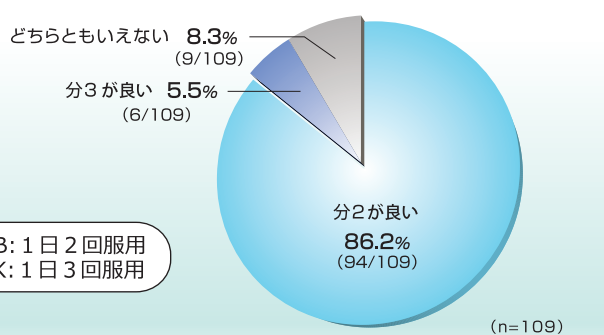
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 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。



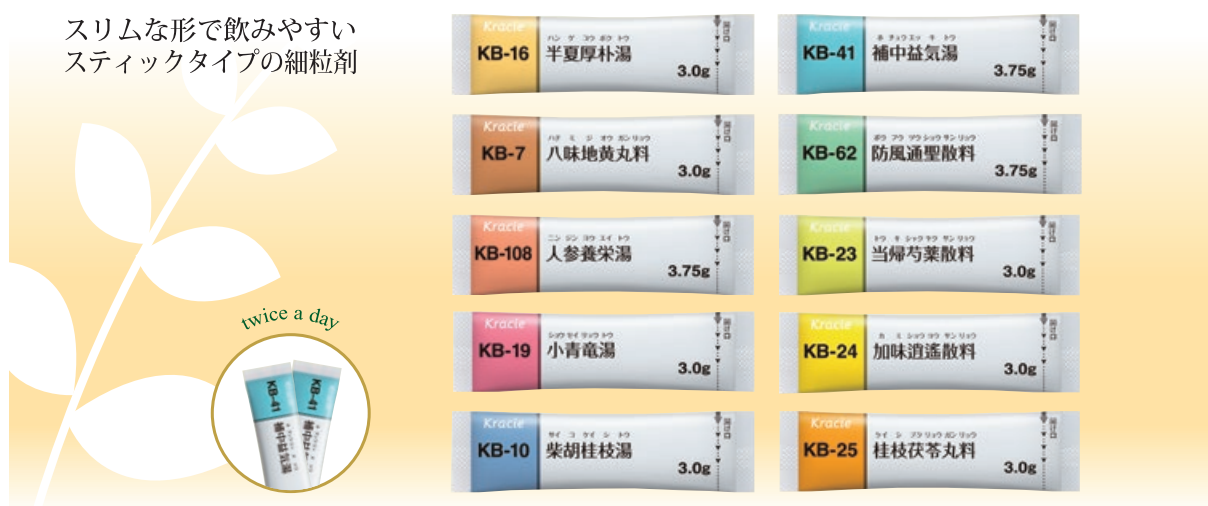
■ 製剤に対する印象

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。