

No.
68

phil 漢方

特別対談

プライマリ・ケアに 役立つ漢方薬

漢方臨床レポート

- 高齢者の網膜静脈分枝閉塞症に合併する
黄斑浮腫に対する柴苓湯の可能性
- 嚢腫結節型ざ瘡に対する柴苓湯による治療
- 慢性膀胱炎に対する六君子湯の効果
- うつ病患者の身体症状に対する
半夏白朮天麻湯の効果

CONTENTS

■ 特別対談 プライマリ・ケアに役立つ漢方薬 3

三重大学医学部附属病院 総合診療科 助教 北村 大
熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長 加島 雅之

■ 漢方薬理・最前線 人參養栄湯 ① 9

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

高齢者の網膜静脈分枝閉塞症に合併する
黄斑浮腫に対する柴苓湯の可能性 12

千葉大学医学部附属病院 眼科 横内 裕敬

【文献レビュー】
囊腫結節型ざ瘡に対する柴苓湯による治療 15

明和病院 皮膚科 黒川 一郎

慢性膵炎に対する六君子湯の効果 18

南越谷健身会クリニック 周東 寛、周東 佑樹

うつ病患者の身体症状に対する
半夏白朮天麻湯の効果 20

メリアクリニック 平野 智子

■ BASIC RESEARCH

人參養栄湯の疼痛に対する有用性の検証 24

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 竹本 梨沙、道原 成和、韓 立坤、藤田 日奈

■ 当院における漢方診療の実際

皮膚科こそ漢方を積極的に取り入れるべき 26

近畿大学医学部 皮膚科学教室 講師 柳原 茂人

【訂正とお詫び】
No.67の漢方臨床レポートにおいて誤りがありました。訂正してお詫びいたします。
● p23【考察】内 11行目
誤) 気虚のみならず血虚も強い場合は → 正) 気滞のみならず血虚も強い場合は

本誌記事は執筆者の原著あるいは発表に基づいており、記事の一部に医療用漢方製剤の承認外の記載が含まれています。
医療用漢方製剤の使用にあたっては、各製剤の添付文書などをご覧くださいませようようお願い申し上げます。



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



三重大学医学部附属病院
総合診療科 助教
北村 大 先生

プライマリ・ケアに 役立つ漢方薬

進み続ける高齢化、増え続ける医療費、解消への道のりが遠い医師不足等々、わが国の医療は大きな問題をいくつも抱えている。そのような状況において、一次医療の総合診療医であるプライマリ・ケア医への期待は大きい。一方で、プライマリ・ケア医は患者の多彩な訴え、commonな疾患のすべてに対応することが求められており、漢方薬が役立つ場面も多い。

そこで今回は、日本プライマリ・ケア連合学会認定家庭医療専門医、日本内科学会認定総合内科専門医であり、さらに両学会の指導医として後進の育成プログラムの作成にも携わっておられる三重大学医学部附属病院 総合診療科の北村大先生をお招きし、「プライマリ・ケアに役立つ漢方薬」をテーマにプライマリ・ケアにおける漢方治療の実践を、熊本赤十字病院 総合診療科の加島雅之先生とご対談いただいた。



I プライマリ・ケア医が抱く 漢方への期待

加島 家庭医療専門医としてご活躍の北村大先生と、「プライマリ・ケアに役立つ漢方薬」について考えたいと思います。プライマリ・ケアの先生方は漢方に対してどのような期待をお持ちですか。

北村 プライマリ・ケア医の漢方に対するニーズは非常に高いと思います。プライマリ・ケアの現場では初回の診察で患者さんのニーズを満たす必要があるため、診療における幅の広さが求められます。多彩な訴えと限られた検査結果のみで、診断に至らない患者さんも多くいらっしゃいますが、漢方なら患者さんの状態に応じた漢方薬という“次の一手”を選択することができます。

加島 診療スタイルがプライマリ・ケアにマッチしやすい

ということですね。最近では、プライマリ・ケア関連の学会でも漢方のセッションが多い印象があります。

北村 しかし、多くは短時間・単発のセッション1回で終わっています。漢方診療のご経験が浅い先生には限られた時間内の講演を聴講するだけで漢方薬を使えるようにはなりません。漢方のニーズが高いとはいえ、まだ“漢方をやってみようかな”という入口にいらっしゃる先生が多いと思います。



II プライマリ・ケア領域で 漢方薬が役立つ分野

疾患診断に至らない症状

加島 プライマリ・ケア領域で漢方薬が役立つ分野に、「疾患診断に至らない症状」、「症状コントロールが難しい



北村 大先生

2003年 熊本大学医学部 卒業
 同 年 日鋼記念病院 初期研修
 2005年 北海道家庭医療学センター 家庭医療後期研修
 2007年 市立堺病院 総合内科
 2010年 三重大学医学部附属病院 総合診療科

common symptom)、「ポリファーマシー」の3つが考えられます。

疾患診断に至らない症状として、冷え、倦怠感、食欲不振、軽度の浮腫、慢性咳嗽、筋痙攣などが挙げられます。西洋医学には冷えの概念すらありませんが、冷えてお困りの患者さんは非常に多いと思います。先生はどのような処方を使用されていますか。

北村 証によって様々ですが、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、真武湯、八味丸や若年女性では当帰芍薬散など選択肢は多くあります。

加島 倦怠感も西洋医学的に診断できるものとできないものがあります。

北村 プライマリ・ケア医は、たとえ検査結果に異常がなく診断に至らなくても、患者さんが辛い思いをされている限りは患者さんにかかわり、共に歩むことを考えます。倦怠感はその典型症状です。

加島 基礎疾患の有無にかかわらず倦怠感を訴える方は多いと思います。倦怠感や疲労感に用いる代表処方方は補中益気湯ですが、期待したほどの効果がないという声をお聞きすることがあります。ひょっとして、気虚の概念で捉えられる倦怠感ではない、たとえば気滞の症状や過飲・過食が原因の倦怠感に使われているのかもしれない。

北村 病名や典型的な症状に漢方薬を当てはめるだけだと、的外れな選択になることがあります。気虚の概念を知っているだけでも、補中益気湯の応用範囲は広がると思います。

加島 たとえば、軽い運動で改善するような“プチうつ”レベルなら気を巡らせる処方、過飲・過食が原因なら脾胃の障害を治療する処方を考える必要があります。補中益気湯は、労作によって息切れする、消耗性疾患に伴う倦怠感に奏効します。

北村 おっしゃるように、気を巡らせる半夏厚朴湯などの処方を知っているだけでも治療の幅は広がります。

加島 食欲不振も六君子湯だけでなく、胃腸の気の動きや水分の過剰摂取の概念をお持ちいただくと、より適切な処方選択につながると思います。

浮腫については、「足だけむくんでいます」というような訴えも多いと思います。一般には利尿薬などで対処せざるをえませんが、防己黄耆湯や当帰芍薬散、五苓散などで浮腫をマネジメントできるようになると、さらに漢方薬のニーズは高まると思います。

北村 気滞や気虚の概念を理解することで処方の選択肢が大きく広がりますし、漢方の効果をより実感できると思います。お示しいただいた症状はいずれもプライマリ・ケア医が治療に困りがちですが、それぞれの代表的な処方では症状の改善が得られないと“漢方は難しいな”という感じを抱いてしまうと思います。

加島 漢方薬の著効例を経験していただいて、“漢方は使える”というイメージを持つことが大切ですね。

北村 一度でも著効例を経験すると、“次も使おう”というお気持ちになると思います。一方で、漢方エキス製剤の添付文書の記載に準じて処方しても効かない、ということで漢方治療を諦めているケースが多いと思います。たとえば、かぜに麻黄湯を使うときでも、漢方に精通されている先生は1日量を分3で使われることはないと思いますが、そのような“非公式の情報・知識”にどのようにアクセスするかということも課題だと思います。こむら返りに芍薬甘草湯を1日量分3で長期間処方されるケースも耳にします。

加島 おっしゃるように、芍薬甘草湯を添付文書の記載どおりに処方し続けると、特に高齢者では偽アルドステロン症を引き起こすことがあります。しかし、漢方の考え方を知っていれば、筋痙攣を起こしにくい状況を作りながら、起きた時だけ芍薬甘草湯を頓用するという考え方ができると思います。

北村 漢方薬は比較的安全で副作用は少ないからと、甘草

図1 比較的高頻度に発現する病型に反応性の高い漢方処方(例)

高齢者の冷え	 八味丸
消耗に伴う倦怠感・疲労感	 補中益気湯
消耗に伴う食欲不振	 六君子湯
運動不足に伴う軽度の浮腫	 防己黄耆湯
乾性の慢性咳嗽	 麦門冬湯
筋痙攣	 芍薬甘草湯

や黄芩を漫然と処方されることがありますが、漢方薬の常識を知らないままに処方を継続することは大きなリスクにつながります。患者さんは一度でも漢方薬の服用で嫌な思いをされると、すべての漢方薬は“ダメ”、となってしまう。ですから、疾患や症状の治療に必要な漢方の知識をパッケージ化して発信するというような啓発も必要だと思います。

加島 上腹部不快感にプロトンポンプ阻害薬(PPI)が多く使われますが、安易な連用は避けるべきという話題も注目されています¹⁾。PPIに代わる、あるいは補強する治療法としての漢方ということも十分に意味があると思います。

北村 慢性咳嗽についても、ガイドライン²⁾に準じて胸部X線検査など必須の検査を行うべきであることはもちろんですが、治療の考え方に漢方の概念が加わると治療の幅が広がると思います。

加島 漢方薬の使い分けの詳細を知らなくても、比較的高頻度に発現する病型に反応性の高い漢方処方を、病型ごとに一つずつ覚えるだけでも良いと思います(図1)。

症状コントロールが難しいcommon symptom

加島 診断は付くが適切な治療法がない疾患に、かぜ症候群、軽症～中等症うつ、慢性頭痛、めまい、アレルギー性鼻炎・花粉症、慢性蕁麻疹、フレイルなどが挙げられます。かぜ症候群のようにありふれた疾患でありながら症状コントロールが難しいケースは、むしろ漢方薬の良い適応だと思います。

北村 かぜをきちんと診断し、natural courseをきちんと説明して次につなげられることは、患者さんの信頼を得ることにもつながります。

加島 漢方薬は少なからずnatural courseをmodifyしていると思えるような、通常の経過とは異なる形で症状をコントロールできることを実感することが多くあります。

北村 慢性咳嗽でも、西洋医学と比べて漢方は病位分類が



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

細かいので、患者さんから詳細にお話をお聞きして、患者さん個々に細やかに対応できるというメリットがあります。

加島 慢性頭痛も漢方の良い適応です。器質性疾患を除外することは言うまでもありませんが、慢性頭痛に対して良い西洋薬はあまりないですし、連用による危険性もあります。漢方薬は症状コントロールが可能で、しかも薬物連用の頭痛はありません。

北村 むしろ西洋薬の離脱が可能になります。NSAIDの過剰服用例に漢方薬で介入すると、NSAIDの減量が可能になるという感触があります。

加島 気圧変動で誘発される頭痛には五苓散、寒冷刺激で誘発される片頭痛には呉茱萸湯が著効することが知られています。このような知識を身に着けるだけでも良いと思います。

北村 トリプタン系の頭痛薬が減量できるようになれば、医療費負担の面からも患者さんのメリットは非常に大きいと思います。めまいも同様で、器質的なめまいを除外すると、良い西洋薬はありません。

加島 湿度の上昇や気圧変動によるめまいには五苓散、胃腸が弱く車酔いしやすくてめまいがする人には半夏白朮天麻湯、ということを知っているだけでも違います。

北村 ところが、そのような情報は西洋医学では追加情報

として取り上げません。プライマリ・ケア医は患者さんの病歴をきちんとお聞きすべきですから、漢方は患者さんのプラスアルファの情報を詳細にお聞きするツールにもなりますし、より適切な処方導き出すことができます。

加島 花粉症や慢性蕁麻疹などのアレルギー疾患が近年増加しています。一般的に抗ヒスタミン薬が用いられますが、連用による弊害も指摘されています³⁾。

北村 アレルギー疾患の患者さんは確かに増えています。慢性蕁麻疹の患者さんは皮膚科を受診されるので診療の機会は少ないですが、アレルギー性鼻炎には小青竜湯を用いるケースが多くあります。

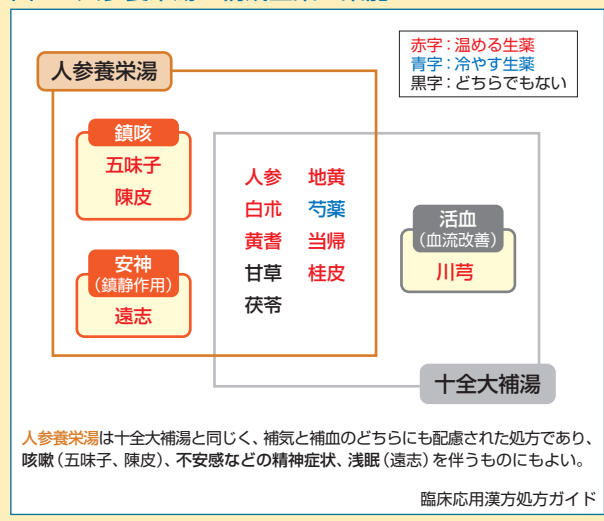
加島 アレルギー性鼻炎の治療で興味深い処方に「虎竜湯」があります。これは小青竜湯と五虎湯の併用によるワンシーズン短期乗り切りの戦略ですが⁴⁾、実際に施行してみると非常に効果的ですし、抗ヒスタミン薬の服用による口渇や眠気が気になる場合にも良い方法だと思います。

北村 有効率が高いのであれば、プライマリ・ケア医にとっては使いやすいですね。

加島 高齢化の進展に伴ってフレイル・サルコペニアが注目されています。

北村 在宅医療に携わっておられる先生方は多くの患者

図2 人參養榮湯の構成生薬と薬能



さんを診療されていると思います。漢方薬としては十全大補湯が思い浮かびます。

加島 私は人參養榮湯を使用することが多いです。十全大補湯は胃腸障害の発現が懸念されますが、一方で人參養榮湯は遠志・五味子が配合されているので呼吸器症状や高次中枢に働きかける効果もあり、高齢者独特の抑うつ気分や不眠、やる気の減退などにも効果がある、幅広い処方です（図2）。

北村 BPSDもコントロールが難しいcommon symptomです。

加島 軽症・中等症うつの一部に双極性障害が混じる人がいますが、抗うつ薬を使うまでもないような、気分の波がある方には抑肝散加陳皮半夏を使います。抑肝散は“upper”に傾いている方に効きますが、“down”に傾く方には今一つです。しかし、抑肝散加陳皮半夏は両者に効果があります（図3）。

北村 それはなぜですか。

加島 陳皮と半夏が加わることで気滞をコントロールできるからだと思います。抑肝散加陳皮半夏はこの他に、ストレス誘発性の頭痛にも奏効します。最近の研究では歯ぎしりが頭痛の原因であるとの指摘もありますが、抑肝散加陳皮半夏はその両方に有効ですし、ストレスの軽減効果もあります。

ポリファーマシーを減らす

加島 高齢化の進展に伴い、ポリファーマシーも大きな問題となっています。たとえば、過活動膀胱や慢性前立腺炎

図3 抑肝散加陳皮半夏

半 夏	[化痰・止嘔]	制吐、止嘔に働き、蠕動を調節して消化吸収を補助。痰の生成を抑制。
陳 皮	[解 鬱]	
抑 肝 散		
甘 草		
白 朮		消化吸収を高める。[健脾]
茯 苓		
釣藤鈎		筋肉の痙攣・手足のふるえ・ひきつりなどを改善。催眠効果を持つ。[平肝熄風・止癇]
柴 胡		鎮静作用を持ち、いろいろ、抑うつ感などを鎮める。[疏肝解鬱]
川 芎		血行促進に働く。[活血・調経]
当 歸		栄養・滋潤作用により、身体を栄養する。[補 血]

で頻尿を訴える患者さんが増加しています。西洋薬の併用では徐々に効果が減弱しますし、頻尿は患者さんのQOLを大きく阻害します。そのようなときに、心因性頻尿には清心蓮子飲、寒くなると頻尿になる場合は八味丸という知識があると良いですし、西洋薬と併用することで西洋薬が効き始めて剤数を減らすことができることがあります。前立腺の術後の頻尿で西洋薬の効きが悪かったときに八味丸を上乗せしたところ西洋薬を最低限にまで減量でき、しかも症状コントロールが良好になったという経験があります。

北村 私も同様の経験があります。

加島 COPDは、吸入ステロイド薬など多くの選択肢がありますが、生命予後の改善までは期待できません。しかし、補中益気湯で体重増加やADLの改善が認められたとの報告があります⁵⁾。また、体重減少の始まった非代償期COPDに人参養栄湯を用いると、体重減少の抑制、抑うつ気分ややる気の減退などの精神症状にも効果があります。

北村 人参養栄湯がCOPDに合併する精神症状を改善するという事は意外でした。西洋医学には“補う”という発想がありませんね。

加島 心不全についても拡張不全に対しては適切な西洋薬がないため、漫然と利尿薬が処方されているケースもあると思います。ところが、真武湯や八味丸などを併用することで利尿薬の減薬とADLの向上、さらに冷えや食欲不振などの不快な症状の改善効果も期待できます。

北村 西洋薬で不足する部分を補うという点で、漢方薬を上乗せすることは多くあります。

加島 糖尿病の合併症に対する治療にも漢方は良い適応です。

北村 しびれなどでしょうか。

加島 末梢神経障害やそれに伴って起こる筋痙攣もそうですし、腎障害による浮腫にも有用です。利尿薬のみの治療では腎機能の悪化をきたします。しかし、八味丸と防己黄耆湯を用いると、尿たんぱく量に変化はないものの浮腫が軽減したり、上昇していたクレアチニン値がプラトーになったりという経験もあります。さらに結果として、西洋薬の減薬にもつながります。

北村 多剤併用によって何が起こるかわかりませんし、患者さんの経済的な負担も含めて考えれば、漢方薬を用いることで減薬できることのメリットは大きいと思います。

III プライマリ・ケアに漢方薬を役立たせる工夫

加島 プライマリ・ケアの現場で漢方を役立たせるためには、漢方薬を飲みやすくする工夫も必要です。1日3回服用が2回になる、あるいは剤型が錠剤になるだけでも患者さんは服用しやすくなります。

北村 おっしゃるとおりです。分2製剤は働いている患者

- ・漢方薬を飲みやすく
- ・効果が出やすいターゲットを絞る
- ・エビデンス
- ・大規模とN=1
- ・ナラティブ



さんにとって非常に良いと思います。また、クラシエのエキス製剤はスティックタイプなので、飲みやすく、携帯にも都合が良いです。

加島 心不全や透析を受けている患者さんは水分摂取量を制限されているので、錠剤があることも良いです。また、肩こりの葛根湯やこむら返りの芍薬甘草湯のように頓用処方する際にも分2製剤の方が1回の服用量が多いというメリットがあります(図4)。

もう一つは、漢方薬の効果が得られやすいターゲットに用いることで、“漢方薬は効く”という実感を持っていただくことも必要だと思います。しかも、どのような症状であっても、漢方であれば診断・治療が可能であり、治療の選択肢があります。「もう打つ手はありません」と治療者から言われることほど患者さんにとって残酷なことはありません。

北村 なかなか治らない疾患と付き合っている患者さんと向き合うことがプライマリ・ケア医にとっては重要です。“次の一手”があることは患者さんにとっては福音ですし、積極的に漢方を受け入れてくださると思います。

加島 たとえば、緩和医療が治療の中心となった末期の癌患者さんなどにも、症状コントロールだけでなく、疾患コントロールにも好影響を及ぼす可能性のある漢方薬の存在は患者さんにとって大きなメリットですし、プライマリ・ケア医と患者さんとの信頼関係にも大きく寄与すると思います。

IV プライマリ・ケア医が漢方を学ぶための方法

加島 プライマリ・ケアの先生方が漢方を学ぶための方法について、北村先生はどのようにお考えですか。

北村 最初はセミナーの聴講や書籍などで学びながら、ご自身に合う指導者・著者を探し、その方の思考過程・診療内容を一通り習得することになると思います。ただ漢方の場合、著者や指導者によって用いる用語が違ったり、意味合いや考え方が違ったりするので、まずは単著で学ぶことが良いと思います。ある程度使えるようになったら、自分なりに漢方の考え方で理論立てて処方しながら徐々に幅を広げていき、ご自身の型を作ることが重要です。そして、方剤の構成について興味を持って生薬まで掘り下げることができれば良いと思います(図5)。

加島 わが国の漢方医は、診療科を越えた型で診療しており、いわば“究極のプライマリ・ケア医”です。そして、プ

図4 芍薬甘草湯と葛根湯(クラシエ薬品)

クラシエ芍薬甘草湯エキス細粒 KB-68 EK-68		クラシエ葛根湯エキス細粒 KB-1 EK-1	
			
1日服用量	6.0g	1日服用量	7.5g
エキス量	2.9g	エキス量	5.2g
生薬分量	日局 シャクヤク 6.0g 日局 カンゾウ 6.0g	生薬分量	日局 カッコン 8.0g 日局 タイソウ 4.0g 日局 マオウ 4.0g 日局 ケイヒ 3.0g 日局 シャクヤク 3.0g 日局 ショウキョウ 1.0g 日局 カンゾウ 2.0g

図5 プライマリ・ケア医が漢方を学ぶための方法(北村先生の私見より)

- セミナーや書籍などを通じて、自分にあう指導者を選ぶ。
→ 最初の書籍は単著が望ましい。
- 指導者の思考過程・診療内容を一通り習得する。
- その後、別の指導者・流派の考えを学ぶ。
- 古典にあたる。
→ 黄帝内経素問、傷寒論、金匱要略ほか
- 歴史を学ぶ。
→ 流派
- さらに、
 - 最初は西洋医学的病名への漢方処方からでもよいので、治療の成功体験をもつ(急性期疾患の方が実感を得やすい)。
 - 何らかの漢方理論を学ぶ機会をもつ。
 - 方剤の構成生薬に関心をもつ。

ライマリ・ケアと漢方は非常に親和性が高いと思います。今までに培われてきた漢方の方法論をいかにプライマリ・ケアの先生方にも共有していただくかは今後の課題ですが、ご興味のある先生にプライマリ・ケア医のスペシャリティの一つとして漢方を取り入れていただければ良いと思います。

本日はありがとうございました。

1) Xie Y, et al.: BMJ Open 2017; 7: e015735. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015735
 2) 日本呼吸器学会. 咳嗽に関するガイドライン第2版作成委員会 編集: 咳嗽に関するガイドライン 第2版、株式会社メディカルレビュー社
 3) 水上勝義: 薬剤による認知機能障害. 精神経誌 111: 947-953, 2009
 4) 今中政支 ほか: スギ花粉症に対する漢方薬併用療法の臨床効果. 日東医誌 60: 611-616, 2009
 5) 杉山幸比古: 漢方補劑. 日内会誌 97: 82-88, 2008

人參養栄湯 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

人參養栄湯の方剤薬理シリーズ^{1,2)}は、1997年に出版されているので、本稿ではそれ以降に出版された人參養栄湯の基礎薬理試験に関する論文と、方剤薬理シリーズでは紹介されていないそれ以前の論文を紹介する。なお、医療用人參養栄湯エキス(以下、NYTとする)製剤は、日本で市販されているものはすべて構成生薬が同じであるが、生薬から調製した場合、あるいは中国の生薬由来を使用したときには、NYTの構成生薬である白朮、人參、当歸の代わりに蒼朮、党參、唐當歸を使用することがあるので、そのみを特記することとした。

正常動物

Nakadaら³⁾は、正常マウス到人參養栄湯を投与したときのサイトカイン産生について検討した。BALB/c系またはC57BL/6系マウス到人參養栄湯エキス(生薬から調製、白朮の代わりに蒼朮を使用、ヒト常用量の約20倍量)を飲水として4週間連続経口投与した。屠殺後、脾臓を摘出し、脾臓細胞を抗CD3抗体とともに42時間培養したところ、C57BL/6系マウス由来脾臓細胞の培地中のインターロイキン(IL)-4濃度、BALB/c系マウス由来脾臓細胞の培地中のインターフェロン(IFN)- γ 濃度が、それぞれ対照群から調製した脾臓細胞と比較して、NYT投与群から調製した脾臓細胞において有意な高値を示した。人參養栄湯は、Th1/Th2バランスの異常を改善する作用をもつことが示唆された。

江頭ら^{4,5)}は、生体内における人參養栄湯の抗酸化作用について検討した。マウスにNYTを0.5%含む飼料(ヒト常用量の約5倍量)を用いて5週間飼育した。1週毎に採血し、白血球をホルボールエステル(PMA)で刺激したときの活性酸素産生能を評価したところ、5週すべての時点で、対照群と比較してNYT投与群で有意な低値を示した。一方、血漿をt-BuOOHで刺激したときに生じる過酸化脂質の濃度は、5週すべての時点で、対照群と比較してNYT投与群で有意な高値を示した。摘出した脳組織中の過酸化脂質の量は、対照群と比較してNYT投与群では2週目と4週目で有意な高値を示した。摘出した肝臓組織中の過酸化脂質の量も、対照群と比較してNYT投与群では5週すべての時点で有意な高値を示した。また、ラットにNYTをヒト常用量の約8倍量を投与し、その後、経時的に採血した血漿の1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)に対する消去活性を評価したところ、NYT投与後2時間後から有意な活性

が認められ、10時間後がピークで、24時間後には投与前と同じ活性に戻った。人參養栄湯は*in vivo*において炎症時の活性酸素に対する消去活性をもつものの、長期投与すると脂質の過酸化反応を亢進させる可能性が示唆された。

免疫不全モデル

Chenら⁶⁾は、マウスに放射線照射したときの免疫不全に対する人參養栄湯の作用を検討した。Kunmingマウスに生薬から調製した人參養栄湯エキス(人參、当歸の代わりに、党參、唐當歸を使用)を日本のヒト常用量に換算して約20倍量を21日間連続経口投与し、投与開始7日後に2.5Gyの⁶⁰Coからの γ 線を照射した。その後の末梢血中の白血球数は、正常群と比べて γ 線照射のみを処理した対照群において有意な末梢血中白血球数の減少がみられたが、人參養栄湯エキス投与群では有意な回復がみられた。

自然発症自己免疫性疾患モデル

Nakaiら⁷⁾は自然発症自己免疫性疾患モデルマウスを用いて人參養栄湯の作用を検討した。MRL/lprマウスに対して、NYT(ヒト常用量の約7倍量)またはプレドニゾロンを、それぞれ単独または混合して、飲水投与しながら32週齢まで飼育すると、無処置群での生存率は20%であったが、NYT投与群では60%に、プレドニゾロンとの併用群では80%にそれぞれ有意に増加した。24週齢時のタンパク尿がみられたマウスの割合、20週齢時の血清中のTGF- β の濃度は、NYT投与群、NYTとプレドニゾロン併用群それぞれで有意な抑制が認められた。18週齢時に屠殺し、腎組織標本を作成、評価したところ、メサングウム細胞の増殖、動脈周囲への単核球浸潤において、NYT投与群、NYTとプレドニゾロン併用群それぞれで有意な抑制が認められた。人參養栄湯はループス腎炎において単独あるいはプレドニゾロンとの併用により、有用性を示すことが示唆された。

ウイルス接種モデル

Tanakaら⁸⁾は、マウスサイトメガロウイルス(MCMV)感染マウスに対する人參養栄湯の作用を検討した。マウスにMCMVを腹腔内投与することにより感染させ、その28日後に抗CD3抗体を腹腔内に投与した。NYT(ヒト常用量

の約7倍量)は、抗体投与当日および翌日の2回投与した。2回目の抗体投与の30時間後にマウスを屠殺、肺を摘出し、RNAを抽出して誘導型NO合成酵素(iNOS)mRNA発現量を評価したところ、MCMVと抗CD3抗体投与群では顕著に発現が亢進していたが、NYT投与群では有意な抑制がみられた。このときの血清中のNO代謝物濃度もNYT投与群では有意に減少していた。抗CD3抗体を投与してから7日目まで観察したところ、MCMVと抗CD3抗体を投与した群では全例のマウスが死亡したが、NYT投与群では生存率が57.1%と有意に改善した。しかし、NYT投与により肺組織中のMCMV量やIFN- γ 産生細胞数には影響を及ぼさなかった。人參養榮湯はMCMV肺炎に対して抗炎症作用を示した。

カンジダ感染モデル

安部ら⁹⁾は、人參養榮湯のカンジダ感染症に対する作用を検討した。マウスにシクロホスファミドを腹腔内投与し、同時にNYT(エキス原末か製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の約8または16倍、製剤なら約6または11倍量)の経口投与を開始、その後、1日1回4日間連続投与した。その後、*Candida albicans*生菌を尾静脈より接種し、その後の生存曲線を評価した。菌接種14日後の対照群での生存率は17%であったのに対して、NYT投与群では低用量、高用量投与群ともに50%で、有意な延命効果が認められた。人參養榮湯には感染防御作用があることが示唆された。

担がん動物

安富ら¹⁰⁾は、人參養榮湯の抗腫瘍効果を検討した。マウスにNYTを1.2%含む飼料(ヒト常用量の約11倍)で飼育し、7日目にLewis肺がん細胞株を右後肢に皮内投与して、その後もNYT投与を続けながら飼育した。生存率には対照群と比較して差は認められなかったが、腫瘍サイズは腫瘍移植の14日目、21日目においてNYT投与群で有意な抑制が認められた。腫瘍移植直後および移植後14日目のマウスから心臓採血し、ヘルパーT細胞の指標となるLyt-1およびLyt-2陽性細胞数を測定したところ、移植直前では対照群と比較してNYT投与群で両細胞とも有意に増加し、14日目ではLyt-1陽性細胞のみ有意な高値を示した。また脾臓細胞を調製し、ナチュラルキラー(NK)活性を測定したところ、移植直後、14日目ともに、NYT投与群において高値を示した。同様の実験で、腫瘍移植の7日目にシスプラチンを単回腹腔内投与したところ、シスプラチン単独群と比較して、NYT併用群では有意な生存率の延長が認められた。腫瘍サイズも腫瘍移植の14日目において、シスプラチン単独群と比較して、NYT併用群では有意な低値を示した。人參養榮湯はNK活性など細胞性免疫を活性化することにより、腫瘍増殖を抑制し、また抗がん剤の抗腫瘍効果を増強する作用があることが示唆された。

Matsuoら¹¹⁾は、人參養榮湯の腫瘍細胞転移抑制作用を検討した。NYT(ヒト常用量の0.3倍量)を7日間経口投与し

たマウスを麻酔下で開腹し、マウス結腸がんcolon26-L5細胞株を門脈内に、あるいは尾静脈内に移入し、その14日後に屠殺した。がん細胞の門脈内移入により形成される肝転移は、NYT投与群では対照群と比較して有意な差が認められなかったのに対して、尾静脈内移入により形成された肺転移では対照群と比較して有意な抑制が認められた。

また曾ら¹²⁾は、マウスの右前肢にヒト胃がんSGC-7901細胞株を皮内に接種し、その翌日から生薬から調製した人參養榮湯エキスを(中国の処方、当帰の代わりに唐当帰、桂皮の代わりに桂心を使用、ヒト常用量の約15倍量)を1日1回経口投与しながら、またフルオロウラシルも1週間に1回腹腔内投与しながら、28日間飼育した。その後採血したところ、フルオロウラシルのみ投与した群では、赤血球数、白血球数、骨髄有核細胞数、血小板数、ヘモグロビン濃度、いずれも腫瘍接種群と比較して有意な高値を示したが、人參養榮湯エキスを併用群では、いずれの検査値もさらに有意な高値を示した。以上のことから、人參養榮湯にはがん細胞の転移に対しても抑制作用をもつことが示唆された。

Takakuら¹³⁾は、がんワクチンに対する人參養榮湯の亢進作用を検討した。マウスに、大腸がんCT26細胞株を放射線処理した死細胞(がんワクチン)を皮内投与し、その後NYTを1%含む飼料(ヒト常用量の約10倍量)で4週間飼育した。がんワクチン接種3週間後に、CT26生細胞を皮内に移入した。CT26生細胞を移入した無処置マウスでは、がんのサイズが経日的に増加していったが、がんワクチンを3週間前に接種したマウスではがんのサイズは有意に減少し、それはNYTの併用によりさらに有意に減少した。生存率カーブについても、無処置マウスでの生存率に対して、がんワクチン接種、NYTの併用、それぞれで有意な改善が認められた。同モデルにおいて、生がん細胞移入の1、2日前、4、7、10日後に抗CD8抗体を腹腔内投与したとき、がんワクチンおよびNYT併用の生存率に対する効果は有意に阻害され、無処置群と同等となった。人參養榮湯はCD8陽性T細胞を介してがんワクチンによる免疫力増大作用を亢進させることが示唆された。

奥山ら¹⁴⁾は、人參養榮湯の発がんプロモーション抑制作用を検討した。マウスの背部に発がんイニシエーターとして、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセンを塗布し、その1週間後から発がんプロモーターとしてホルボールエステルを週2回、18週間連続塗布した。生薬から調製した人參養榮湯エキスを(桂皮の代わりに桂枝を使用、ヒト常用量の約1倍量)を最初のプロモーター塗布したときから飲水として自由摂取させながら飼育した。その結果、対照群と比較して皮膚の平均腫瘍数は、人參養榮湯エキスを投与群において有意な低値を示した。次に、マウス背部にイニシエーターとして4-ニトロキノリン-1-オキシドを皮下注射し、その4週間後にプロモーターとしてグリセリンと人參養榮湯エキスを同用量で飲水として摂取させながら25週間飼育した。その後、肺を摘出して肺に発生した腫瘍数を計測したところ、人參養榮湯エキスを投与群において有意な低値が認められた。人參養榮湯には発がんプロモーション抑制作用があることが示唆された。

記憶障害モデル

Egashiraら¹⁵⁾は、スコポラミンで誘導したマウスの記憶障害に対する人參養榮湯の作用を検討した。ステップスルー型受動回避試験装置で24時間の訓練を施したマウスに、NYT(ヒト常用量の約1、2.5、8倍量)を経口投与、その45分後にスコポラミンを腹腔内投与し、15分後に行動を評価したところ、スコポラミンのみを投与した対照群では有意に反応潜時が低下していたが、NYT高用量投与群で有意な回復が認められた。NYTを単回経口投与し、その50分後にムスカリン性作動薬であるオキソトレモリンを腹腔内投与し、その30分後からの振戦を測定したところ、NYTは用量依存的にオキソトレモリンによる振戦

スコアをさらに誘発し、高用量投与群で有意な誘発の増強が認められた。その作用はスコポラミンをオキソトレモリンと同時に投与することにより有意に減少した。スコポラミン投与による反応潜時の低下は、人參養榮湯構成生薬の1つであるオンジの熱水エキス(NYT配合量に換算してヒト常用量の約1、2.5、8倍量)により用量依存的に回復し、高用量投与群で有意差が認められた。オンジエキスは用量依存的にオキソトレモリンによる振戦スコアをさらに誘発し、高用量投与群で有意な誘発の増強が認められた一方で、その作用はスコポラミンをオキソトレモリンと同時に投与することにより有意に減少した。人參養榮湯はコリン作動神経系を亢進することにより認知症の症状を改善することが示唆された。

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	Nakadaら ³⁾	BALB/c、C57BL/6マウス(♂) (6~7週齢、n = 5)	生薬から調整したエキス(蒼朮) ヒト常用量の20倍量 飲水投与(4週間)	脾臓細胞中IL-4、IFN- γ (↑)
	江頭ら ^{4、5)}	ddYマウス(♂) (7週齢、n = 5)	NYT 0.5%混餌投与 (5週間)	活性酸素産生能(↓) 血漿、脳・肝組織中過酸化脂質(↑)
		Wistarラット(♂) (250~300g、n = 4)	NYT 1.0g/kg 単回経口投与	DPPH消去活性(↑)
免疫不全モデル	Chenら ⁶⁾	Kunmingマウス(♂♀) (18~20g、n = 10)	生薬から調整したエキス(党参、唐当帰) 10.5g/kg/日 経口投与(21日間)	末梢白血球数(↑)
自然発症自己免疫性疾患モデル	Nakaiら ⁷⁾	MRL/lprマウス(♀) (8週齢、n = 17~18)	NYT 1.0g/kg/日 飲水投与(24週間)	生存率(↑) 蛋白尿、血清TGF- β (↓)
ウイルス接種モデル	Tanakaら ⁸⁾	BALB/cマウス(♀) (5~6週齢、n = 6~7)	NYT 1.0g/kg/日 経口投与(2日間)	肺組織中iNOS-mRNA、血清NO代謝物(↓) 生存率(↑)
カンジダ感染モデル	安部ら ⁹⁾	ICRマウス(♀) (4週齢、n = 12)	原末or製剤 1.0、2.0g/kg/日 経口投与(4日間)	生存率(↑)
担がん動物	安富ら ¹⁰⁾	C57BL/6マウス(♂) (5週齢、n = 7、20)	NYT 1.2%混餌投与 (21日間)	生存率(↑) 腫瘍サイズ(↓) シスプラチンと併用で抗腫瘍効果(↑)
	Matsuoら ¹¹⁾	BALB/cマウス(♀) (6週齢、n = 7)	NYT 40mg/日 経口投与(7日間)	肺転移(↓) 肝転移には効果なし
	曾ら ¹²⁾	BALB/cマウス(♀) (8週齢、n = 12)	生薬から調整したエキス (中国処方：唐当帰、桂心) 9.0g/kg/日 経口投与(28日間)	赤血球数、白血球数、骨髄有核細胞数、血小板数、 ヘモグロビン濃度(↑)
	Takakuら ¹³⁾	BALB/cマウス(♀) (>6週齢・16~21g、n = 5~8、34)	NYT 1.0%混餌投与 (4週間)	がんワクチンによる免疫力増大作用(↑) 抗CD8抗体投与により無効化
	奥山ら ¹⁴⁾	CD-1マウス(♀)、ddYマウス(♂) (6週齢、n = 15)	生薬から調整したエキス(桂枝) 160mg/kg/日 飲水投与(18、25週間)	皮膚および肺の腫瘍数(↓)
記憶障害モデル	Egashiraら ¹⁵⁾	ddYマウス(♂) (5週齢、n = 8~14)	NYT 1.0g/kg、 オンジエキス 100mg/kg 単回経口投与	反応潜時(↑) 振戦スコア(↑)スコポラミンで消失

【参考文献】

- 1) 丁 宗鑑：方劑薬理シリーズ 人參養榮湯(1)．漢方医学 21：214-218，1997
- 2) 丁 宗鑑：方劑薬理シリーズ 人參養榮湯(2)．漢方医学 21：243-247，1997
- 3) Nakada T, et al.: Effect of ninjin-yoei-to on Th1/Th2 type cytokine production in different mouse strains. Am J Chin Med 30: 215-223, 2002
- 4) 江頭 亨 ほか：人參養榮湯に関する薬理学的基礎研究(第二報) 人參養榮湯長期投与による生体内フリーラジカルおよび過酸化脂質の動態．和漢医薬学雑誌 16: 116-122, 1999
- 5) Egashira T, et al.: Changes of materials that scavenge 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals in plasma by per-oral administration of Kampo medicine, Ninjin-yoei-to in rats. J Pharm Pharmacol 55: 367-371, 2003
- 6) Chen YZ, et al.: Protective effect of Renshen Yangrong Decoction (人參養榮湯) on bone marrow against radiation injury in mouse. Chin J Integr Med 17: 453-458, 2011
- 7) Nakai S, et al.: Combined treatments with Ninjin-yoei-to (Ren-shen-yang-rong-tang) plus a suboptimal dose of prednisolone on autoimmune nephritis in MRL/lpr mice. Int J Immunopharmacol 20: 275-284, 1998
- 8) Tanaka K, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin'yoei-to) on nitric oxide-mediated lung injury in a mouse infected with murine cytomegalovirus. Int Immunopharmacol 6: 678-685, 2006
- 9) 安部 茂 ほか：各種漢方補剤の経口投与によるCandida感染マウスの延命効果．日医真菌会誌 41: 115-119, 2000
- 10) 安富文典 ほか：人參養榮湯の抗腫瘍効果及びその作用機序の検討．東医大誌 55: 616-623, 1997
- 11) Matsuo M, et al.: Organ selectivity of Juzen-taiho-to and Ninjin-yoei-to in the expression of anti-metastatic efficacy. J Trad Med 19: 93-97, 2002
- 12) 曾效 茂 ほか：人參養榮湯対人胃癌裸小鼠化療后血常規的影响．湖南中医杂志 29: 126-128, 2013
- 13) Takaku S, et al.: Japanese Kampo medicine ninjin'yoei-to synergistically enhances tumor vaccine effects mediated by CD8+ T cells. Oncol Lett 13: 3471-3478, 2017
- 14) 奥山 徹 ほか：伝統薬物による化学発がん予防に関する研究(XIV) 漢方方劑の発がんプロモーション抑制作用．和漢医薬学雑誌 13: 274-279, 1996
- 15) Egashira N, et al.: Ninjin-yoei-to (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang) and Polygalae radix improves scopolamine-induced impairment of passive avoidance response in mice. Phytomed 10: 467-473, 2003

高齢者の網膜静脈分枝閉塞症に合併する黄斑浮腫に対する柴苓湯の可能性

千葉大学医学部附属病院 眼科(千葉県) 横内 裕敬

柴苓湯は内科領域だけでなく産婦人科、耳鼻科、整形外科、皮膚科領域などの様々な浮腫に対して幅広く使われている。

眼科領域においても糖尿病網膜症の黄斑浮腫に対しての報告がいくつかあるが、今回、高齢者の網膜静脈分枝閉塞症(以下、BRVO)に合併する黄斑浮腫に柴苓湯が有効であった2症例を経験したので若干の考察を加えて報告する。

Keywords 柴苓湯、網膜静脈分枝閉塞症、黄斑浮腫、高齢者、眼科

はじめに

黄斑浮腫は、黄斑部の網膜神経線維実質層に浮腫をきたした状態であり、視力障害をきたす重要な因子である。BRVOによる黄斑浮腫は、網膜静脈の閉塞による血流のうっ滞による組織浮腫であるが、静脈の閉塞であるために動脈と違って直ちに組織虚血に陥ることはないため、組織虚血のような視細胞の壊死による視力の急激な低下をきたすことは少ない。さらに網膜血管が黄斑部(中心窩)には存在しないことを考えると、閉塞部位より遠位での網膜浮腫であることも多い。しかし病状の進行とともに浮腫が広がり黄斑部にまで及ぶと視力が低下する。BRVOの治療法は、内服治療、レーザー網膜光凝固術(photocoagulation: 以下、PC)、局所ステロイド投与、硝子体手術等が施行されており、最近では、血管内皮増殖因子(以下、VEGF)阻害薬投与が現在の治療の主流となっている^{1, 2)}。

柴苓湯は以前より黄斑浮腫に対して使用されており、その臨床的効果も報告されている³⁻⁶⁾。本稿では高齢者のBRVOに対して柴苓湯が有効であった症例を提示し、光干渉断層計(optical coherence tomography: 以下、OCT。製品名: Heidelberg Spectralis OCT、メーカー名: Heidelberg, Germany)の所見も踏まえ、若干の考察を加えて報告する。

症例 1

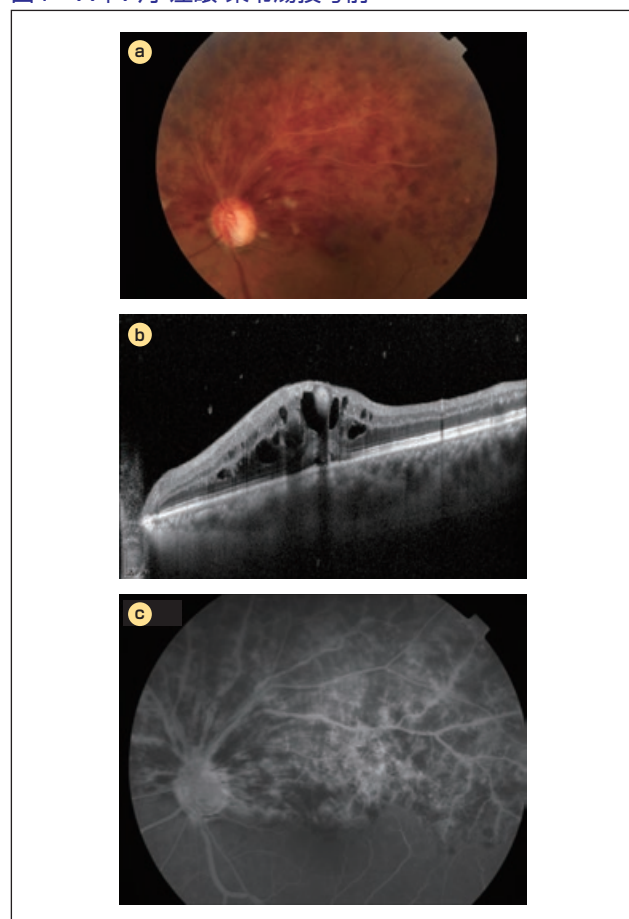
72歳、男性

【既往】 高血圧 脳梗塞(数年前)

X年7月、主訴は1ヵ月前からの左視力低下であった。左BRVO

の診断にて近医クリニックより紹介受診。初診時矯正視力は右1.0、左0.2で、左眼底に網膜神経線維層の走行に沿ったハケ状出血、軟性白斑を伴う黄斑浮腫がみられた(図1a)。OCTでは、黄斑部網膜内に著明な浮腫を認めた(図1b)。フルオレセイン蛍光眼底造影では、病変と一致した範囲に無灌流領域(NPA)を認めた(図1c)。このため

図1 X年7月 左眼 柴苓湯投与前



同年8月にPCを施行した。しかしX+1年2月には黄斑浮腫が悪化し、矯正視力は左0.1まで悪化した(図2)。その後、VEGF阻害薬治療も考慮したが、脳梗塞の既往のために断念した。X+1年7月に黄斑浮腫の軽減を期待して、クラシエ柴苓湯エキス細粒(KB-114：以下、柴苓湯)8.1g/日を1日2回、食前もしくは食間に服用した(図3)。柴苓湯投与3ヵ月後より自覚症状も改善、黄斑浮腫が軽減していき、X+1年12月にはOCTにて黄斑浮腫が消失し、矯正視力も左0.4まで回復した(図4)。X+3年8月現在、黄斑浮腫は再発することなく視力も左0.7まで上昇した。

図2 X+1年2月 左眼 柴苓湯投与前



図3 X+1年7月 左眼 柴苓湯投与前

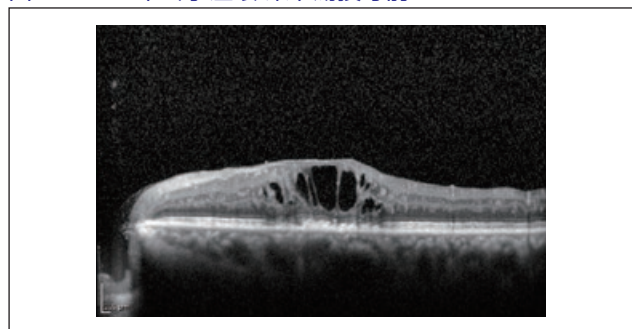
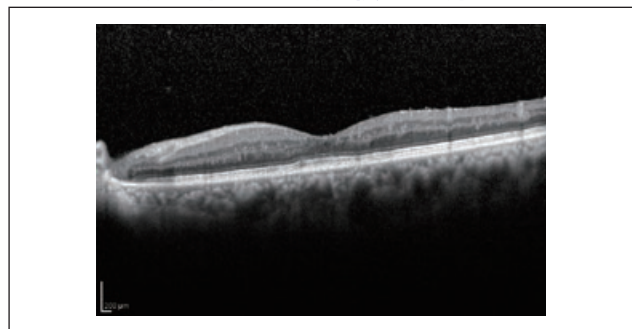


図4 X+1年12月 左眼 柴苓湯投与5ヵ月後



症例 2

77歳、男性

【既往】 脳梗塞・脳出血(数年前) 高血圧

X年2月、2ヵ月前から左眼の視力低下を訴え、当院脳外科より紹介。初診時矯正視力は、右1.0、左0.5。左眼底に、網膜神経線維層の走行に沿ったハケ状出血、軟性白斑を伴

う黄斑浮腫がみられた(図5a)。OCTでは、黄斑部網膜内に浮腫を認めた(図5b)。フルオレセイン蛍光眼底造影で、左非虚血型BRVOの診断となる(図5c)。黄斑浮腫があるためVEGF阻害薬投与も考慮したが、脳梗塞の既往のために断念し、無灌流領域がほとんど認められなかったためPCは施行せず、またアドナ®錠、カルナクリン®錠内服で経過観察とした。X年6月、黄斑浮腫が遷延化のため黄斑浮腫の軽減を期待して、柴苓湯8.1g/日を1日2回、食前もしくは食間に服用したところ黄斑浮腫が徐々に軽減していき、X年9月にはOCTにて黄斑浮腫が消失し、矯正視力も左0.8まで回復した(図6)。X+2年9月現在、黄斑浮腫は再発することなく視力も左0.9まで回復上昇した。

図5 X年2月 左眼 柴苓湯投与前

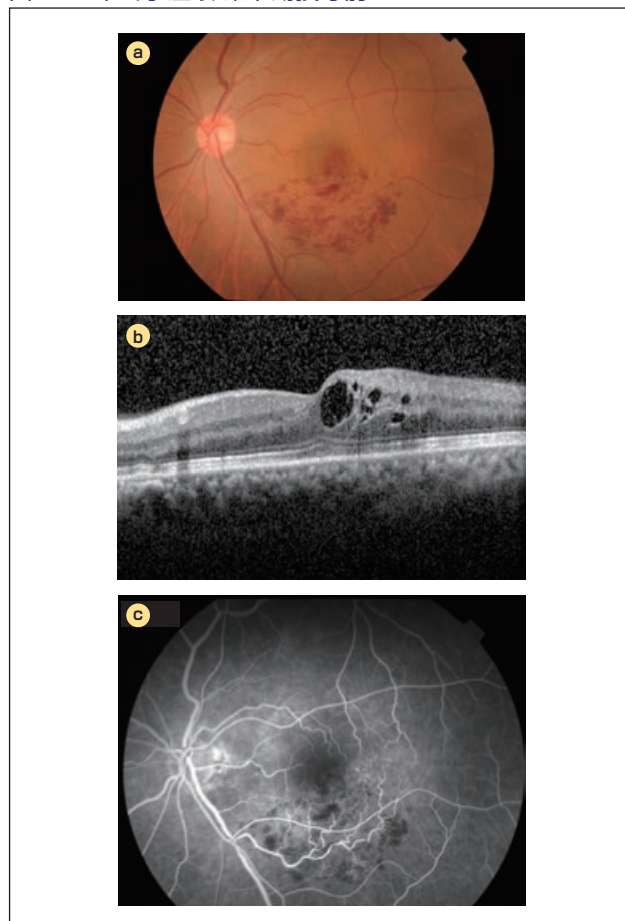
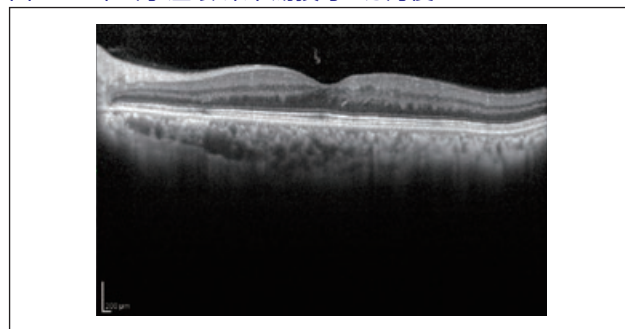


図6 X年9月 左眼 柴苓湯投与3ヵ月後



考 察

現在、BRVOに対しては、網膜光凝固術はもちろんのこと、最近では、VEGF阻害薬の硝子体内投与が主流である¹⁾。網膜静脈血管が閉塞し、組織の血流が不足すると、そこに新生血管形成を促すVEGFというサイトカイン(生理活性物質)が産生され、血管の透過性の亢進により血管壁から血液成分が漏れやすくなり黄斑浮腫となるが、このVEGFの働きを抑制するVEGF阻害薬を硝子体内に直接投与することにより浮腫を改善する。しかしその一方で、高齢者においては、投与後の血圧上昇や脳梗塞、心筋梗塞などの血管イベントなどの副作用のため治療を断念することも少なくない⁷⁾。また局所ステロイド投与は、眼圧上昇や易感染性等の副作用が知られており、最近の技術の進歩により短時間で安全に施行できるようになり適応が拡大している硝子体手術は、眼局所への侵襲の大きさや施行できる施設が今なお限られているなど、現状いくつか問題が存在する⁸⁾。

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合剤であり、利尿作用⁹⁾、抗炎症作用¹⁰⁾、抗アレルギー作用¹¹⁾などを有する。実際、腎炎、ネフローゼ症候群などの腎疾患¹²⁾、妊娠中毒症¹³⁾に利用されている。以前にも黄斑浮腫における柴苓湯の臨床効果を評価する報告があり²⁻⁵⁾、OCTによる黄斑浮腫の評価をした報告もされている⁶⁾。BRVOにおいても、柴苓湯の利尿作用・抗炎症作用が黄斑部浮腫を軽減した報告もある¹⁵⁾。

今回の1症例目は病変の範囲が広く、黄斑浮腫も高度なBRVOに対して当初PCを施行したが、その後の黄斑浮腫の遷延化に対して柴苓湯を使用した症例であり、2症例目は、病変の範囲が比較的狭く、黄斑浮腫も軽度であり、フルオレセイン蛍光眼底造影検査にて網膜虚血領域もあまり認めなかったため、当初アドナ®錠、カルナクリン®錠内服で経過観察していたが、黄斑浮腫が残存したために柴苓湯へ切り替えた症例である。VEGF阻害薬の投与も考慮したが、両症例ともに過去に脳梗塞の既往があったため、VEGF阻害薬の副作用を考慮して投与を断念し、柴苓湯の投与に至った症例であり、高齢者のBRVOによる黄斑浮腫に対して約2年という長期的な経過を追えた貴重な2症例である。

現在の高齢化社会においては、様々な問題(全身合併症、経済的、家庭的、地理的)によりVEGF阻害薬の投与を見合わせている症例も少なからず存在する。このような症例の選択肢の1つとして、漢方を用いた薬物療法は、合併症の多い高齢者に対しても比較的安全に長期間投与が可能であり効果を期待できる。さらに今回PCに対して治療抵抗を示す慢性的な黄斑浮腫に対して効果があったことから、少なからず有効ではないかと考える。

漢方薬は一般にその作用の発現が緩やかであり、長期にわたり服用しなければならないことも多く、筆者の柴苓湯使用経験からすると、服用開始から3ヵ月ぐらいで自覚症状が改善され、半年から1年でOCTにて黄斑浮腫が軽減し視力が改善する症例がいくつかあった。この経過を自然経過と捉えるか、柴苓湯の効果と捉えるかはいまだ疑問を残すところであり、今後のさらなる検討が必要と考える。将来的には症例数を増やしOCTを用いて黄斑浮腫を定量化し、治療効果を統計学的に評価していきたい。

まとめ

高齢者のBRVOによる黄斑浮腫に対して柴苓湯の長期投与が有効であった2症例を提示した。今後のさらなる検討を必要とするが、脳梗塞など全身合併症の多い高齢者のBRVOによる黄斑浮腫治療には柴苓湯も選択肢の1つとして考えられた。

【参考文献】

- 1) Tadayoni R, et al.: Individualized stabilization criteria-driven ranibizumab versus laser in branch retinal vein occlusion six-month results of BRIGHTER Ophthalmology 123: 1332-1344, 2016
- 2) 沖田和久 ほか: 糖尿病黄斑浮腫に対するトリウムシノロンの効果 眼科臨床医報 99: 929, 2005
- 3) 池上靖子 ほか: 黄斑浮腫を伴う症例に対する柴苓湯治療の臨床的検討. 眼科臨床医報 85: 1884-1888, 1991
- 4) 小柳宏 ほか: 柴苓湯による糖尿病黄斑浮腫の治療. 眼科臨床医報 87: 535-537, 1993
- 5) 広川博之 ほか: 黄斑浮腫に対する柴苓湯の使用経験. 眼科臨床医報 88: 570-573, 1994
- 6) 佐田敏朗 ほか: 光干渉層計を用いた糖尿病黄斑浮腫に対する柴苓湯の有効性の評価. 横浜医学 59: 495-499, 2008
- 7) Mikacic I, et al.: Intravitreal Bevacizumab and Cardiovascular Risk in Patients with Age-Related Macular Degeneration: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials and Observational Studies. Drug Saf 39: 517-541, 2016
- 8) Kumagai K, et al.: Long-term outcomes of vitrectomy with or without arteriovenous sheathotomy in branch retinal vein occlusion. Retina 27: 49-54, 2007
- 9) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用. 和漢医薬学会誌 10: 204-209, 1993
- 10) 阿部博子 ほか: 柴胡剤の薬理学的研究(第3報)ー糖質ステロイド剤の抗炎症作用に対する柴苓湯の影響ー. 日薬理誌 78: 465-470, 1981
- 11) 小野裕 ほか: 柴苓湯(TJ-114)のアレルギー反応に及ぼす影響. 和漢医薬学会誌 6: 290-291, 1989
- 12) 東條静夫 ほか: 慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群における医療用漢方製剤: 柴苓湯(TJ-114)の臨床効果〔第1報〕多施設オープン試験. 腎と透析 31: 613-625, 1991
- 13) 吉田至誠 ほか: 妊娠中毒症における漢方療法ー柴苓湯の長期投薬効果についてー. 産婦人科の世界 43: 957-963, 1991
- 14) 長島崇亮 ほか: 水晶体及び硝子体手術後の囊胞様黄斑浮腫に柴苓湯が著効した一例. 眼科手術 30 臨時増刊: 119, 2016
- 15) 岩下憲四郎 ほか: 網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫に対する柴苓湯の効果. 臨床眼科 54: 1247-1251, 2000

【文献レビュー】

囊腫結節型ざ瘡に対する柴苓湯による治療

原著論文 Kurokawa I: Successful adjuvant alternative treatment with Saireito (Japanese herbal medicine) for nodulocystic acne: Journal of Nutritional Disorders & Therapy 7: 215, 2017

明和病院 皮膚科(兵庫県) 黒川 一郎

囊腫結節型ざ瘡は難治性ざ瘡の1型である。囊腫結節型ざ瘡の患者に対して、柴苓湯と抗菌薬などの併用薬で治療を行った。その結果、有効以上の割合が84%であった。有害事象は肝酵素上昇が2例、手足のふるえが1例認められたがいずれも軽微であり、柴苓湯との因果関係は不明であった。皮下瘻孔、肥厚性瘢痕がそれぞれ1例で著明な改善が認められた。柴苓湯は囊腫結節型ざ瘡の補助代替治療の選択肢になりうると考えられた。今後、柴苓湯の薬理学的メカニズムおよび、臨床効果と囊腫結節型ざ瘡の発症病理が解明されることが必要と考えられる。

Keywords 囊腫結節型ざ瘡、柴苓湯、補助代替治療

はじめに

囊腫結節型ざ瘡は治療抵抗性ざ瘡の1型で米国、欧州ではイソトレチノインが使用されている¹⁾。一方、日本においては、ガイドライン(尋常性痤瘡治療ガイドライン2017)²⁾によれば、炎症をともなう囊腫、硬結に対してトスフロキサシン、テトラサイクリンが内服抗菌剤として推奨度：C1、すなわち、選択肢の1つとして推奨されている。しかしながら、炎症をともなわない囊腫、皮下硬結については記載されていない。囊腫内へのステロイドの局注は推奨度：Bとして推奨されているが、囊腫内へのステロイドの局注は容易ではなく、囊腫外へのステロイドの漏出は萎縮性瘢痕を起こす可能性がある。したがって、囊腫結節型ざ瘡の治療は容易ではない。

また、日本ではイソトレチノインがざ瘡治療に使用できず、内服薬としては囊腫性ざ瘡に対してメトロニダゾール³⁾やdiaminodiphenyl sulfone (DDS)⁴⁾の報告のみとなる。

今回、さまざまな薬理作用を有している柴苓湯に注目した。柴苓湯には内因性コルチコステロイド様作用、線維芽細胞増殖抑制作用、活性酸素産生抑制作用、血液凝固抑制作用、マクロファージ遊離抑制作用、好中球浸潤抑制作用、血管内皮細胞活性化抑制作用などが報告されている。なかでも、柴苓湯が肉芽病変を抑制することに注目し、囊腫結節型ざ瘡に対してその効果、安全性、有用性を検討した。

対象と方法

囊腫結節型ざ瘡は臨床的に全顔で5個以上の囊腫もしくは結節を有し、囊腫形成が主体のざ瘡と定義した。また、囊腫、結節は直径が5mm以上のものと定義した⁵⁾。

【対 象】 囊腫結節型ざ瘡の定義を満たす患者25例を対象とした。

【方 法】 柴苓湯8.1g/日を12週間投与した。

【併用薬剤】 抗菌剤内服、BPO製剤、抗菌剤外用は併用可とした。

【評価方法】 有効性は初診時の囊腫の個数より減少した数を%で表し、減少率を以下の5段階のscoreで評価した。Score 0：無効、1：わずかに有効(0～25%未満)、2：やや有効(25～50%未満)、3：有効(50～75%未満)、4：著効(75%以上)。

有害事象は柴苓湯の内服期間中にみとめられた自覚症状、血液検査所見(末梢血、生化学(肝機能を含む)、血清電解質(K値を含む))について検討した。

対象患者の性別は25例中、男性：21例、女性：4例であった。

年齢：14歳～41歳(平均年齢22歳)であり、酒さの合併が2例にみとめられた。

結 果

結果を表1にまとめた。有効性の評価は著効16例

(64%)、有効5例(20%)、やや有効1例(4%)、わずかに有効2例(8%)、無効0例、悪化0例、評価不能1例(4%)であった。また、肥厚性瘢痕、皮下瘻孔に著効を示した症例がそれぞれ1例ずつみとめられた。

有害事象は採血を行った15例のうち肝酵素上昇が2例にみとめられたが、内服中止したところ速やかに正常化した。また、手足のふるえが1例あったが、内服中止を指示した後、症状は速やかに消失した。いずれも因果関係は不明であった。低K血症は採血を施行した15例では全くみられなかった。間質性肺炎も同様であった。

結果をまとめると以下ようになる。①柴苓湯による囊腫結節型ざ瘡の有効以上の割合は84%であった。②調査期間中の有害事象として肝酵素上昇が2例、手足のふるえが1例にみられたが、いずれも症状は軽微であり柴苓湯との因果関係は不明であった。③囊腫結節型ざ瘡の治療として柴苓湯の内服は有用と考えられた。

表1 囊腫結節型ざ瘡の症例のまとめ

症例	年齢	性別	4週後	8週後	12週後	併用薬 内服	併用薬 外用 処置	合併症	採血結果	その他の有害事象
1	41	男性	4	4	4	ロキシシロマイシン	ベビオ®		WNL	
2	21	男性	2	3	4	ファロム®	ベビオ®, ゼビアックス®		WNL	
3	18	男性	3	4	4	ミノマイシン®	ベビオ®, ゼビアックス®, 面圧		WNL	
4	20	男性	2	2	3	ミノマイシン®	デュアック®, ヒルドイドソフト®			
5	29	男性	3	3	4	ミノマイシン®	デュアック®			
6	20	男性	1	1	1	クラリスロマイシン	デュアック®, ベビオ®		ALT高値	
7	20	男性	1	1	1	ミノマイシン®	デュアック®			
8	16	男性	3	3	3	ミノマイシン®, ファロム®	ベビオ®, 面圧, 切開・排膿			
9	14	男性	3	3	4	ミノマイシン®, ファロム®	ベビオ®, 面圧, 切開・排膿		WNL	
10	16	男性	3	3	4	ミノマイシン®	ベビオ®, 切開・排膿		WNL	
11	19	女性	3	中止					WNL	手足のふるえ
12	20	女性	2	2	2	ミノマイシン®	デュアック®			
13	34	女性	3	3	3	ミノマイシン®	デュアック®	酒さ(鼻瘤)	WNL	
14	18	男性	4	4	4	ミノマイシン®	デュアック®	酒さ	WNL	
15	18	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®		WNL	
16	30	男性	3	4	4	ロキシシロマイシン	ベビオ®		WNL	
17	22	男性	3	4	4	ファロム®, リザベン®	ベビオ®			
18	20	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®			
19	20	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®		ALT高値	
20	20	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®			
21	28	男性	3	4	4	ミノマイシン®	デュアック®			
22	19	男性	3	3	3	リザベン®	デュアック®			
23	21	女性	4	4	4	ミノマイシン®	デュアック®		WNL	
24	21	男性	3	4	4		デュアック®		WNL	
25	34	男性	1	1	3	ロキシシロマイシン	エビデュオ®		WNL	

WNL: Within Normal Limits

考 察

囊腫は毛包漏斗部が拡張することにより形成される。日本では囊腫性ざ瘡という表現がよく用いられるが、欧米ではnodulocystic acneという表現が用いられている⁶⁾。その理由は囊腫が一旦破裂すると異物が真皮に流出し、異物肉芽腫が形成され、結節となるためである。

囊腫性ざ瘡の治療として、本邦ではDDSの内服⁴⁾の報告があるが、血液障害などの副作用があり、きわめて慎重な投与が必要である。現状、抗菌薬と切開・排膿を中心とした治療が行われているが、実際には苦渋する場面も多い。今回、柴苓湯を12週間併用することで高い有効性を認めたが、これは従来治療と比べて治療期間が短い印象であった。また、切開・排膿を行った症例については創部の状態の改善が認められた。

囊腫性ざ瘡に対する柴苓湯の有用性について、以前2症

表2 ゃ瘡の改善が期待できる生薬

	主成分	薬理作用
さい ち 柴 胡	saikosaponin	● 脳下垂体-副腎皮質系刺激作用 ● 抗炎症作用 ● 白血球数の抑制作用 ● コルチコステロン分泌活性
おう こん 黄 芩	baicalein, baicalin, wogonin	● 抗炎症作用(70%メタノールエキス) ● 解毒作用、毛細血管透過性抑制作用(baicalin, baicalein) ● 白血球のLTC₄生成抑制作用(baicalein) ● 抗血管内凝固作用(フラボノイド成分) ● 癒着因子ELAM-1、ICAM-1発現抑制(baicalein)
しょう きょう 生 姜	α -zingiberene、 β -bisabolene, gingerol, shogaol	● TXB₂産生、血小板凝集抑制作用(水製エキス) ● 抗ヒスタミン作用(エタノールエキス) ● 血小板凝集抑制([6]-shogaol)
にん じん 人 参	ginsenoside R, oleanolic acid	● 末梢性抗ストレス作用(エタノールエキス) ● 接触性皮膚炎抑制(水製エキス) ● 免疫調節作用(Rg₁) ● 抗炎症作用、抗血小板作用、貪食作用、抗体産生の促進作用
かん ぞう 甘 草	glycyrrhizin, liquiritin, glabric acid、 licoricidin	● 抗炎症作用 ● LTB₄及びPGE₂産生抑制作用 ● 抗菌作用
びやく じやつ 白 朮	atractylon	● 細網内皮系の貪食活性化作用
たく しや 沢 瀉	alisol A, B	● 動脈収縮抑制作用、冠血流量増加作用(alismol)

引用：第十六改正日本薬局方 解説書(廣川書店)

例を報告している⁷⁾。今回、柴苓湯を25例の嚢腫結節型ざ瘡の患者に投与したところ、有効性は有効以上の割合が84%と高く、軽度の有害事象がみられた。柴苓湯の有害事象として、低K血症、肝機能障害、間質性肺炎が報告されており、これらに十分注意をしながら投与すべきである。

柴苓湯がどのような機序で嚢腫結節型ざ瘡に有効であったか、詳細は不明である。柴苓湯の多様な作用について、表2にまとめた。これらの作用および前述の薬理作用により、肉芽病変を抑制し嚢腫結節型ざ瘡に効果を示したと推察されるが、詳細については今後の検討課題である。

今回の報告でも肥厚性癬痕に対し、著効を示した症例があったが、以前にも柴苓湯がざ瘡癬痕に有効であったと報告されている⁸⁾。肥厚性癬痕に対する機序としては特にTGF- β を介した線維化抑制効果が示唆されている。

また、今回、皮下瘻孔についても著効を示した症例がみとめられたことは非常に興味深い。漢方薬についてはざ瘡に対するその有効性のエビデンスは低いが、十味敗毒湯をはじめとする漢方薬はざ瘡治療薬として、有用な選択肢の1つである¹⁰⁾。

ざ瘡は皮脂、ホルモン、角化、細菌などの多様な因子が関与する疾患であるが¹¹⁾、今後、漢方薬についてその作

用機序が基礎的な研究から明らかにされ、嚢腫結節型ざ瘡を含めた尋常性ざ瘡の病態の解明につながることを期待したい。

【参考文献】

- 1) Peck G et al.: Prolonged remissions of cystic and conglobate acne with 13-cis-retinoic acid. N Engl J Med 300: 329-333, 1979.
- 2) 林 伸和 ほか: 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017. 日本皮膚科学会雑誌 127: 1261-1302, 2017
- 3) 尾口 基 ほか: Metronidazoleによるざ瘡の治療. 皮膚29: 995-1000, 1987
- 4) Wakabayashi M et al.: Cystic acne successfully treated with diaminodiphenylsulfone. J Dermatol 38: 502-504, 2011.
- 5) 黒川一郎: コメドはなぜできる?. 皮膚科診療プラクティス (18) ニキビ治療の技法. 文光堂, 第1版: 53-59, 2005
- 6) Pochi PE, et al.: Report of the Consensus Conference on Acne Classification. J Am Acad Dermatol 24: 495-500, 1991.
- 7) 黒川一郎: 柴苓湯が有効であった嚢腫性痤瘡の2例. phil漢方 57: 24-25, 2015
- 8) 許 郁江: 痤瘡癬痕に対する柴苓湯の臨床的検討. phil漢方 48: 20-22, 2014
- 9) Zouboulis C, et al.: Management of severe acne. Br J Dermatol 172: 27-36, 2015
- 10) 野本真由美: 美容皮膚科医のための漢方薬の使い方 女性の難治なざ瘡をどう治療するか. Aesthetic Dermatology 26: 307-315, 2016
- 11) Kurokawa I, et al.: New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. Exp Dermatol 18: 821-832, 2009

慢性膵炎に対する六君子湯の効果

南越谷健身会クリニック(埼玉県) 周東 寛、周東 佑樹

慢性膵炎の治療は食事療法、蛋白分解酵素阻害剤、制酸剤、酸分泌抑制剤などが用いられるが、必ずしも有効でないことが経験される。今回は西洋医学の治療で改善されない慢性膵炎患者15例に六君子湯を西洋薬に併用あるいは単独療法を行い、その効果を検討した。六君子湯を1ヵ月以上投与したところ、血清リパーゼおよび血清トリプシンは有意に改善し、自覚症状の改善も認められた。以上の結果から西洋薬治療に抵抗性を示す慢性膵炎に対して六君子湯は有効であると考えられた。

Keywords 慢性膵炎、六君子湯、血清リパーゼ、血清トリプシン

はじめに

慢性膵炎は、膵臓の持続的な炎症により細胞浸潤や膵実質の脱落、膵の線維化などが生じ、進行すると膵外分泌や内分泌機能の低下を伴う非可逆的に進行する疾患である¹⁾。進行すると消化吸収障害や内分泌機能の低下による糖代謝障害が出現するほか、罹病期間の長期化に伴い膵がん発症の危険性が高まる²⁾。慢性膵炎は、生命予後の悪い疾患であることから、早期に診断し慎重に経過観察する必要がある。慢性膵炎の成因は、アルコール性が67.5%、特発性が20.6%、胆石性が3.0%と報告されている³⁾。慢性膵炎の主な症状は、血・尿中の膵酵素上昇を伴う上腹部痛や腰背部痛などの疼痛であり、下痢、悪心・嘔吐、腹部膨満感、食欲不振や全身倦怠感などがみられる場合がある。疼痛に対する薬物治療は、蛋白分解酵素阻害剤をはじめ鎮痙剤、鎮痛剤、制酸剤、酸分泌抑制剤などが投与されるが、必ずしも有効でないことも経験され、繰り返す疼痛は患者QOLを著しく損なう。よって、従来の西洋医学的治療に加えて漢方薬などを適用することで治療成績の向上が期待される。

漢方医学で慢性膵炎は、五臓六腑に脾という概念は存在しないが、膵臓の内分泌機能は「腎」、外分泌機能は「脾」の機能の中に包括され、おおむね脾の疾病と考えられている⁴⁾。六君子湯は、効能・効果が「胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で手足が冷えやすいものの次の諸症：胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐」であり、脾の機能を改善する代表的な漢方薬の一つである。今回は西洋医学的治療で改善されない慢性膵炎患者を対象に、自覚症状と血清膵酵素値を指標に六君子湯の効果を検討した。

対象と方法

2014年1月以降に当院を外来受診した上腹部痛あるいは背部痛を主訴とし、血清膵酵素学的検査(血清リパーゼ、血清トリプシン)や画像検査から慢性膵炎と診断され、食事療法やカモスタットメシル酸塩(100mg、6錠、分3)を投与するも改善されない患者を対象に、クラシエ六君子湯エキス(KB-43) 6g/日(分2)をカモスタットメシル酸塩に併用あるいは切り替えて投与し、投与後1ヵ月以上経過した時点で評価した。なお、従来から使用している他の西洋薬は継続使用とした。

評価項目は、血清リパーゼ(基準値：13~49IU/L)、血清トリプシン(基準値：100~550ng/mL)および自覚症状(腹痛、背部痛、食欲不振、便秘、下痢)の改善度(改善、やや改善、不変、悪化の4段階)とした。統計解析は、paired t-testに従った。なお、試験開始に先立ち全例で試験参加の口頭同意を得た。

結 果

1. 患者背景と六君子湯の投与期間(表)

対象患者は15例であり、性別は男性6例、女性9例、平均年齢は70.5±10.7歳であった。合併症は高LDL-C血症1例、低HDL-C血症1例、高TG血症5例、高尿酸血症1例、糖尿病(疑いを含む)4例であった。六君子湯の投与期間は、3.0±1.8ヵ月(平均±SD)であった。

2. 血清膵酵素学的検査

1) 血清リパーゼに対する六君子湯の効果

血清リパーゼの推移を図1に示した。投与前に60.4±22.1IU/L(n=15)であったが、投与後は52.0±13.0IU/L

(n=15)と有意に低下した(p<0.05)。投与前に基準値以上を示した9例では72.0±21.5 IU/Lが59.6±10.0 IU/Lに有意に低下した(p<0.05)。投与前に基準値内であった6例中1例は投与後に基準値以上になり、他の5例は基準値内を推移した。

2) 血清トリプシンに対する六君子湯の効果

血清トリプシンの推移を図2に示した。全例が試験開始前は基準値以上であった。投与前に799.3±237.0ng/mLであったが、投与後は653.9±145.3ng/mLと有意に低下した(p<0.01)。個々の患者では、15例中1例は基準値内に低下した。

表 患者背景と六君子湯の投与期間

性 別	男性 6例 女性 9例
年齢(歳)	70.5±10.7
合併症	高LDL-C血症 1例 低HDL-C血症 1例 高TG血症 5例 高尿酸血症 1例 糖尿病(疑いを含む) 4例
六君子湯の投与期間	平均±SD 3.0±1.8ヵ月

図1 血清リパーゼに対する六君子湯の効果

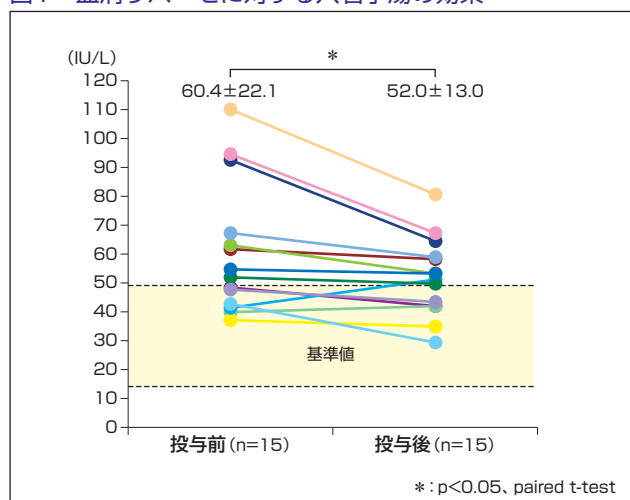
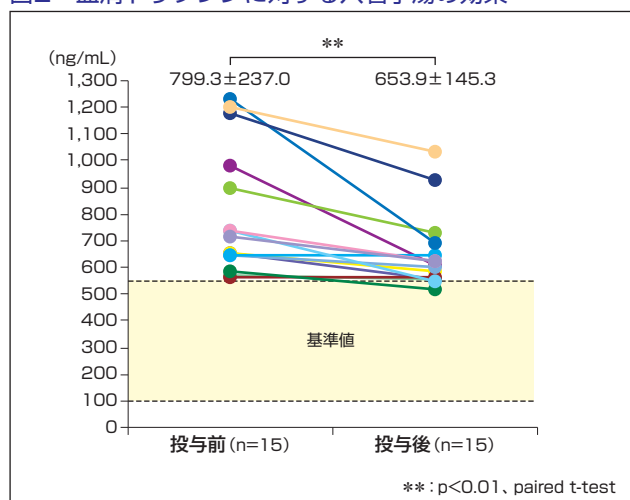


図2 血清トリプシンに対する六君子湯の効果



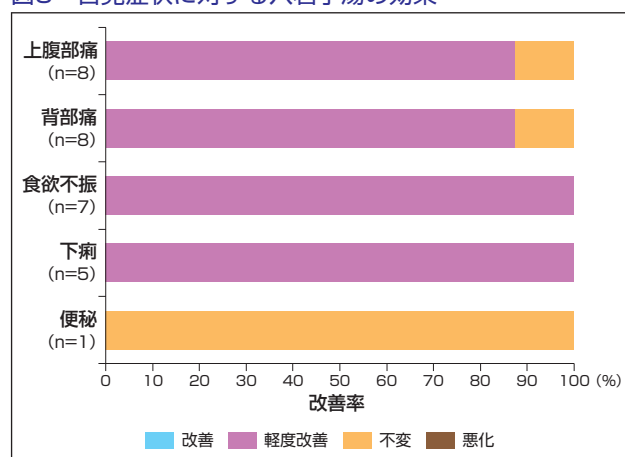
3. 自覚症状に対する六君子湯の効果

自覚症状に対する六君子湯の改善効果を図3に示した。上腹部痛(8例)、背部痛(8例)はいずれも7例で軽度改善を示し、食欲不振(7例)、下痢(5例)は全例で軽度改善が認められた。1例に便秘が認められたが、不変であった。

4. 安全性

六君子湯に起因すると考えられる有害事象は認められなかった。

図3 自覚症状に対する六君子湯の効果



まとめ

西洋医学的治療で改善されない慢性肝炎患者を対象に、六君子湯の効果を検討した。その結果、血清リパーゼおよび血清トリプシンで有意な低下が認められ、自覚症状の改善も認められた。

六君子湯は脾の機能を立て直すことで効果を示したと考えられ、西洋医学的治療に抵抗性を示す慢性肝炎に対して六君子湯は有効であり、治療選択肢の一つになり得ることが示唆された。

なお、慢性肝炎の治療にあたっては、服薬とともに頻繁に少量の水を服用することによってファーター乳頭を洗浄し、主膵管への逆流を防ぐことも重要と思われる。

【参考文献】

- 1) 乾 和郎 ほか: 慢性肝炎の病態と合併症. 臨床と研究 87: 1380-1383, 2010
- 2) 西森 功 ほか: 疫学調査に基づいたわが国の慢性肝炎の実態. 胆と膵 30: 1339-1342, 2009
- 3) 大槻 真 ほか: 慢性肝炎の全国疫学調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性肝疾患に関する調査研究 平成14年度～16年度総合研究報告書: 125-129, 2005
- 4) 高山宏世 編著: 弁証図解漢方の基礎と臨床. 日本漢方振興会漢方三考塾(東京): 327-330, 2003

うつ病患者の身体症状に対する 半夏白朮天麻湯の効果

メリアクリニック（大阪府） 平野 智子

うつ病患者の身体症状に対しては抗うつ薬による治療が有効であるが、奏効するまでに期間を要することや、めまいのように十分な改善が得られない症状もある。また薬剤性の悪心や眠気などが出現することもあり、治療中のQOL低下が懸念される。今回、めまいや頭痛などの身体症状を訴えたうつ病患者に対し、デュロキセチン塩酸塩との併用で半夏白朮天麻湯を投与したところ症状の早期改善および眠気の発生が抑えられた。半夏白朮天麻湯の併用投与はうつ病患者のQOL向上に有用な治療法であると推察される。

Keywords うつ、身体症状、QOL、半夏白朮天麻湯

はじめに

うつ病患者が訴える身体症状は多彩であり、睡眠障害（82～100%）、疲労・倦怠感（54～92%）、食欲不振（53～94%）、頭痛・頭重感（48～89%）、めまい（27～70%）といった頻度の高い症状から、耳鳴りや腹痛、性欲減退など、患者によって出現する症状はさまざまである¹⁾。

これらの身体症状はうつ病治療によって改善されるといわれている²⁾。しかしSSRIやSNRIなどの抗うつ薬は効果発現まで2～4週間かかるだけでなく³⁾、改善が難しい症状も存在する。めまいもその症状の1つであり、五島らによれば精神活動性が低い患者のめまい治療は困難であったと報告されている⁴⁾。さらに抗うつ薬による副作用には嘔気や頭痛をはじめ、めまいや倦怠感、眠気がある⁵⁾。このような問題点は抗うつ薬治療中の患者QOLの低下に繋がるだけでなく、うつ病治療の妨げともなり、適切な対応が求められる。

本研究ではめまいに頻用される漢方薬のうち、比較的虚弱な患者に適応となる半夏白朮天麻湯を用い、身体症状の改善効果、および抗うつ薬の副作用抑制効果を検討した。また対照としてはプラセボの投与が望ましいが、倫理上困難であることから、抗うつ薬の副作用である消化器症状の予防に用いられるモサプリドクエン酸塩（以下、モサプリド）^{6,7)}を対照薬として使用した。

対象と方法

平成27年8月～平成29年3月の間に来院したうつ病患者で、デュロキセチン塩酸塩（以下、デュロキセチン）の投与

を開始する患者のうち、めまい、頭痛、食欲不振、倦怠感のいずれかを訴え漢方薬の服用に同意が得られた者にクラシエ半夏白朮天麻湯エキス細粒7.5g/日（KB-37）を投与した（以下、HBT群）。また漢方薬の服用に同意が得られなかった患者に対しモサプリド5mg/日を投与し、本研究の比較対照群とした。各薬剤の服用期間は4週間とした。デュロキセチンは20mgから開始し、可能な患者には標準用量の40mgへ増量した。併用薬剤は原則禁止とした。

【主要評価項目】

身体症状であるめまい、頭痛、食欲不振、倦怠感に加え、デュロキセチンの副作用として悪心・嘔吐、眠気が発生することから、これらを合わせた6症状について0から3の4段階で患者による評価を行った（表1）。前者の4症状については調査開始時に症状を訴えた患者に対し、後者の2症状については原則全例に対し調査を行った。これらをそれぞれ0、1、2、4週すべてに調査ができた患者について集計・解析を行った。

【副次評価項目】

うつ状態についてはうつ性自己評価尺度（Self-rating Depression Scale: SDS）を用い、患者健康度としてWorld Health Organization Quality of Life Assessment

表1 問診票のスコア

	0(点)	1(点)	2(点)	3(点)
めまい	ふらつかない	ややふらつく	ふらつく	非常にふらつく
頭痛	痛くない	やや痛い	痛い	非常に痛い
食欲不振	いつもどおり食欲がある	やや食欲がない	食欲がない	全く食べられない
倦怠感	だるくない	ややだるい	だるい	非常にだるい
悪心・嘔吐	むかむかしない	ややむかむかする	むかむかする	非常にむかむかする
眠気	眠気はない	やや眠気がある	眠気がある	非常に眠気がある

26 (WHO QOL26) を用いて評価を行った。これらは0、4週後に調査ができた患者について集計・解析を行った。

結果

患者背景を表2に示す。両群間に差は認められなかった。

HBT群ではめまいについては調査開始時と比較し、2、4週後に、倦怠感については1、2、4週後において有意な低下を認めた(図1)。一方、対照群では倦怠感のみ改善が認

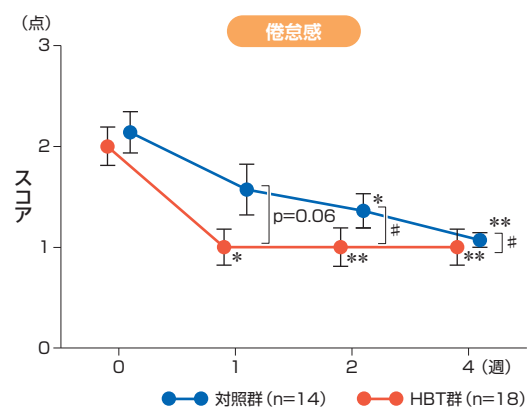
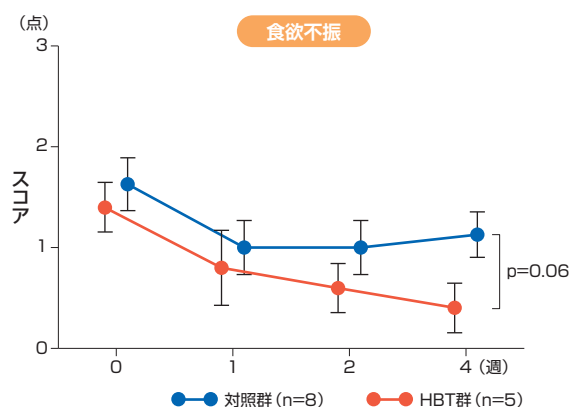
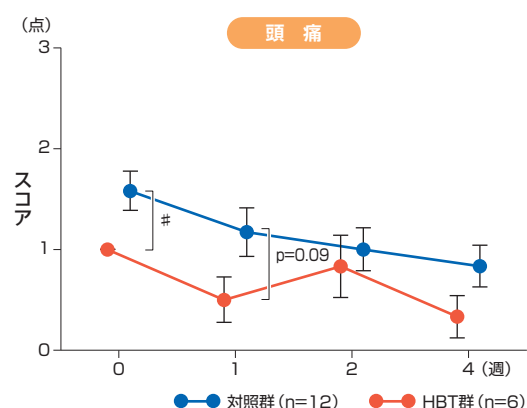
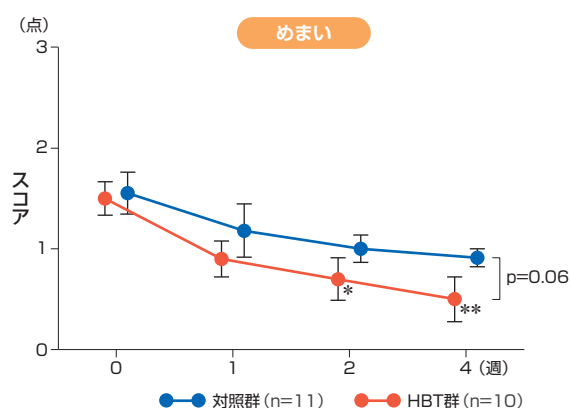
図1 問診票スコアの推移

表2 調査開始時の患者背景

	対照群(n=18)	HBT群(n=21)	p-value
年齢(歳)	36.0±11.6	41.5±12.4	n.s.
性別(人)：男/女	7/11	5/16	n.s.
身長(cm)	161.7±7.3	160.3±5.7	n.s.
体重(kg)	57.8±13.3	56.6±11.1	n.s.
BMI	22.0±4.1	22.0±4.2	n.s.
SDS	55.3±7.3	54.1±7.4	n.s.

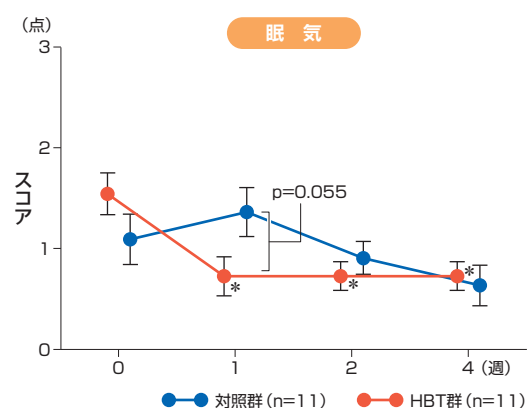
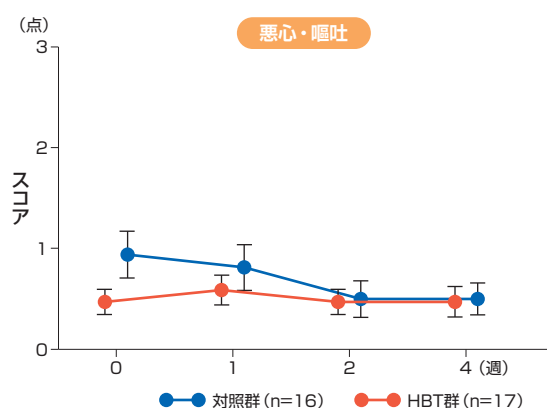
mean±SD
年齢、性別：Chi-square test、身長、体重、BMI、SDS：Student's t-test
(対照群 vs HBT群)

A 身体症状に対する調査



*: p<0.05, **p<0.01, Bonferroni/Dunn法(vs 0週), #: p<0.05, Mann-Whitney's U test (対照群 vs HBT群), mean±SE

B 悪心・嘔吐、眠気に対する調査



*: p<0.05, Bonferroni/Dunn法 (vs 0週), Mann-Whitney's U test (対照群 vs HBT群), mean±SE

められ、調査開始時と比較し、2および4週後において有意な低下を認めた。また、対照群と比較してHBT群では倦怠感の2および4週後のスコアにおいて有意に低値であり、めまい、食欲不振の各4週後のスコアにおいては低値傾向であった。

悪心・嘔吐については両群とも有意な変動は見られなかった。眠気についてはHBT群において調査開始時と比較して1、2および4週後のスコアが低値であった。また1週後のスコアは対照群の方が高値傾向であった。

SDSは両群ともに0週と比較して4週後に有意な低下が認められた(図2)。両群間の比較ではHBT群の方が低値傾向であった。

WHO QOL26はHBT群では全スコアの平均が有意に上

図2 SDSスコアの推移

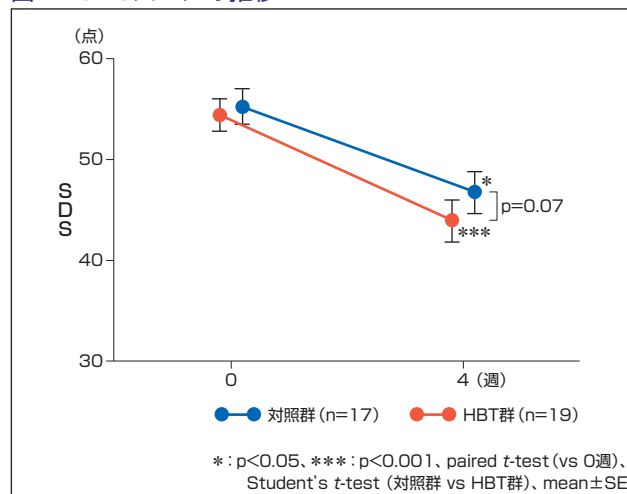
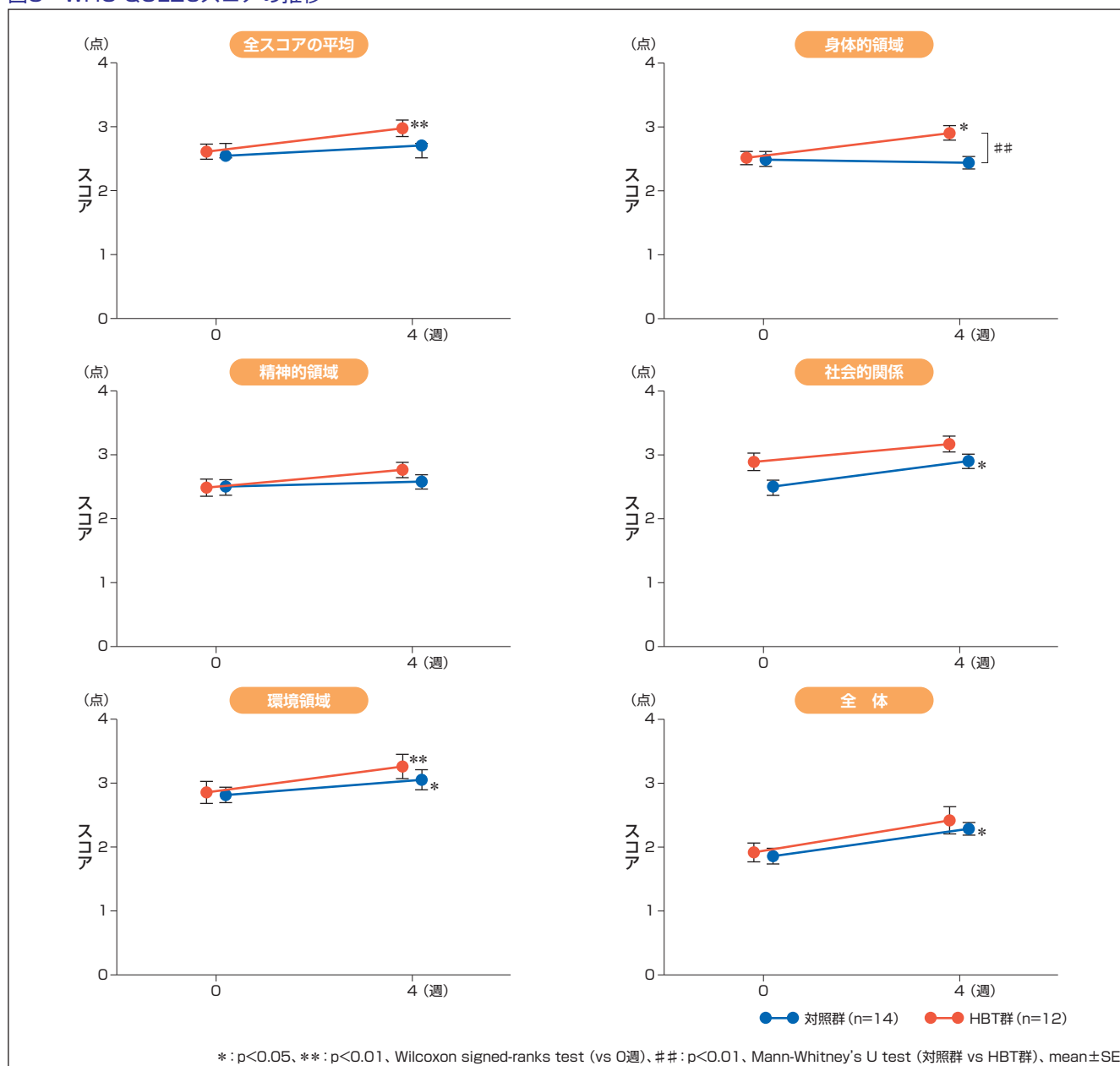


図3 WHO QOL26スコアの推移



昇し、改善が認められた(図3)。下位項目については、身体的領域、環境領域が有意に上昇していた。対照群では下位項目の社会的関係、環境領域、全体の項目が有意に改善していた。両群間の比較では身体的領域において4週後のスコアがHBT群で有意に高値であった。

考察とまとめ

うつ病に関連した身体症状は適切なうつ病の治療によって改善が見込まれるが³²⁾、症状によっては抗うつ薬による治療では十分でないこともある。この点について、めまいに着目すると、SNRIの一つであるミルナシプラン塩酸塩を用いた報告⁴⁾では、うつや身体化障害など精神神経疾患に関連しためまいの有効率は62%であり、また効果発現までの期間は16±7.8日であったことから伺える。今回の調査においてHBT群では、めまいが2週後の時点で改善し、倦怠感が1週後より改善していた。このことより、半夏白朮天麻湯の併用投与は抗うつ薬が奏効し難い身体症状を有する患者に対し、有用な薬剤となりうることや、抗うつ薬の効果発現までの症状緩和に役立つ可能性がある。まためまいや倦怠感は抗うつ薬の副作用としても発生しうる症状である⁵⁾。半夏白朮天麻湯は過去にデュロキセチンを含む薬剤性のめまい、ふらつきに対する効果が報告されていることから⁸⁾、デュロキセチンによる副作用の発現を抑え、今回の結果に寄与した可能性も推測される。

半夏白朮天麻湯は「胃腸虚弱で下肢が冷え、めまい、頭痛などがあるもの」の効能・効果を持ち、東洋医学的には脾胃虚弱で痰湿のある患者に適する漢方薬である。薬理作用として、めまいに対して天麻の平滑筋収縮阻害作用⁹⁾、血小板凝集阻害作用¹⁰⁾が知られている。食欲不振に対しては胃排出能改善作用(白朮、人參)といったモサブリドと類似する作用に加え¹¹⁾、食欲ホルモンであるグレリン分泌作用(陳皮)が報告されていることから¹²⁾、西洋薬と異なる機序による改善が見込まれる。また倦怠感に対しては人參による疲労回復促進などが知られている¹³⁾。

一方、半夏白朮天麻湯は抗うつ薬と併用し奏効したとの症例報告がある¹⁴⁾。半夏白朮天麻湯の向精神作用について詳細に調査した報告は未だ見当たらないが、構成生薬中において抗うつ作用(天麻¹⁵⁾、白朮¹⁶⁾、人參¹⁷⁾、抗ストレス作用(天麻)¹⁸⁾、抗不安作用(陳皮)¹⁹⁾などの報告があることから、これらの作用によって抗うつ薬の作用を補助した可能性がある。

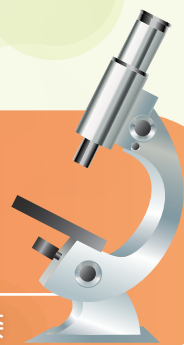
本調査では倦怠感が1週後より改善する結果を得た。過去の報告においても半夏白朮天麻湯の投与によって7日以内

に症状の軽減を認めたという報告がある²⁰⁾。このように証に合致すれば早期の改善をもたらすことが期待できる。

本報告では、めまい、頭痛、食欲不振、倦怠感を訴えるうつ病患者に対し半夏白朮天麻湯を併用投与することで症状の早期改善および副作用の発現抑制がみられた。これらの結果はうつ病患者のQOLの向上に寄与し、より良い治療効果に繋がるものと推察される。

【参考文献】

- 1) 川上富美郎: 各科における頭痛患者のアプローチ 精神科. Clin Neurosci 15: 1020-1021, 1997
- 2) 千田要一 ほか: うつ病の身体症状. 治療 87: 467-471, 2005
- 3) 蜂須 貢: 抗うつ薬はどの様にうつ病に効果をもたらすか? - SSRIとNaSSAの比較 -. 昭和大薬誌 2: 57-70, 2011
- 4) 五島史行 ほか: 精神疾患に関連しためまいに対する新しい抗うつ薬による治療成績. Equilibrium Res 65: 17-23, 2006
- 5) Gahimer J, et al.: A retrospective pooled analysis of duloxetine safety in 23,983 subjects. Curr Med Res Opin 23: 175-184, 2007
- 6) 福元銀竜 ほか: 神経障害性疼痛に対するデュロキセチンの有用性と嘔気対策について. 整外と災外 65: 282, 2016
- 7) 村田慎一 ほか: 軽症うつ病の薬物療法. 成人病と生活習慣病 32: 1473-1477, 2002
- 8) 大中仁彦 ほか: 神経障害痛治療薬による、めまい・ふらつきに対する半夏白朮天麻湯の有効性(続報). 漢方と診療 5: 234-237, 2014
- 9) 堀江俊治 ほか: 天麻の平滑筋弛緩作用: 抽出エキスの分画と弛緩作用特性の解析. 和漢医薬誌 14: 400-401, 1997
- 10) Yun-Choi HS, et al.: Modified smear method for screening potential inhibitors of platelet aggregation from plant sources. J Nat Prod 48: 363-370, 1985
- 11) 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013
- 12) 武田宏司 ほか: 六君子湯は5-HT2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 25: 19-26, 2008
- 13) 森元康夫 ほか: マウス疲労モデルにおけるキノリン酸の関与について - 第2報: 肉体運動負荷モデルでの検討. 日本薬学会年会要旨集 129: 274, 2009
- 14) 縄手 満: 子どものこころの外來(児童精神外來)における漢方薬の処方. phil漢方 45: 20-22, 2013
- 15) Chen PJ, et al.: Rhizomes of *Gastrodia elata* Bl. possess Antidepressant-Like Effect via Monoamine Modulation in Subchronic Animal Model. Am J Chin Med 37: 1113-1124, 2009
- 16) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. Aroma Res 6: 356-361, 2005
- 17) 藤田日奈 ほか: 人參の抗うつ作用および疲労に対する効果. phil漢方 65: 24-25, 2017
- 18) An SM, et al.: *Gastrodia elata* blume protects against stress-induced gastric mucosal lesions in mice. Int J Mol Med 20: 209-215, 2007
- 19) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 - 抗不安作用に関して -. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 20) 小島 堇 ほか: めまいに対する半夏白朮天麻湯の使用経験. Prog Med 16: 900-902, 1996



はじめに

現在、日本人が抱えている自覚症状の上位には、腰痛や肩こり等、疼痛に関連した症状が挙げられ、慢性的な疼痛を抱える人は約2500万人にもものぼると報告されている^{1, 2)}。疼痛には、①外傷など組織損傷によって発生する侵害受容性が遷延したもの(侵害受容性)、②神経障害性によるもの(神経因性)、③心理社会的な問題から発生するもの(心因性)があり、慢性痛ではこの3つの病態が複雑に絡まれていることが多く³⁾日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の著しい低下につながる。

慢性疼痛の治療は、NSAIDsやオピオイドといった鎮痛薬に併せて抗うつ薬や抗てんかん薬といった鎮痛補助薬との併用が主流である。一方で、これらの西洋薬は一時的な効果はあるものの、副作用、飲み合わせ、あるいは薬剤耐性が生じるといった問題点や患者自身の長期服用への不安があるのが現状である。近年、慢性疼痛に対して副作用が少なく長期に服用できる漢方薬が注目されており、光畑らは臨床において抑肝散加陳皮半夏や人參養榮湯を疼痛治療に頻用している⁴⁾。また、難治性四肢疾患の症状や貧血に伴う腰痛・下腹部痛が人參養榮湯の投与により改善したことが報告されている^{5, 6)}。さらに、動物実験においても、神経障害性疼痛を副作用として引き起こす抗がん剤のOxaliplatin投与マウスに人參養榮湯を投与することにより疼痛を有意に改善することが確認された⁷⁾。

痛みには誘発痛と自発痛があり、今回はこれら2種類の痛みを指標として、神経障害性疼痛モデルの中でも臨床に近いモデルである絞扼性神経損傷(chronic constriction injury: CCI)モデルを用いて人參養榮湯の有用性を検証したので報告する。

試験方法と結果

【試験 1】

誘発痛の評価にはvon Frey testが広く用いられる。von Frey testとは決まった圧力を加えることができる太さの異なるフィラメントを動物の後肢足底に垂直に曲がるまで押し付け、逃避反応を引き起こすか否かを観察することで誘発痛の指標となる痛覚閾値を測定する方法である⁸⁾。痛覚閾値が低いほど痛みを感じていると解釈でき

る。そこで、CCIモデルの誘発痛が人參養榮湯によって緩和されるかをvon Frey testで評価した。

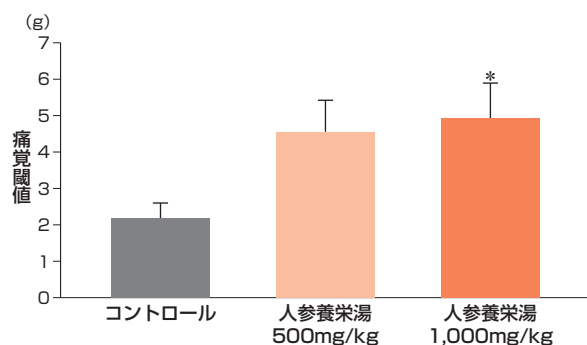
【方 法】 左後肢大腿部の坐骨神経を4ヵ所1mm間隔で緩く絞扼し、神経障害性疼痛を引き起こした6週齢SD系雄性ラット(CCIモデル)を日本SLC株式会社より購入した。von Frey testでは、Touch-Test Sensory Evaluatorをラットの足底に垂直にあて、鋭い逃避反応を示した負荷サイズを痛覚閾値とし、誘発痛の程度を評価した。術後2週間後の8週齢時に、左肢の痛覚閾値が各群等しくなるようコントロール群(精製水、*p.o.*)、人參養榮湯群(500mg/kg、1,000mg/kg、*p.o.*)の3群に分け、痛みの測定は単回投与後及び反復投与後(2週間)に行った。単回投与については投与2時間後、反復投与については投与最終日の投与前に測定を実施した。

【結 果】 人參養榮湯の1,000mg/kg反復投与により有意な痛覚閾値の上昇が認められた(図1)。さらに、人參養榮湯単回投与により、有意差はないものの用量依存的な痛覚閾値の上昇傾向が確認された(図2)。以上の結果から、人參養榮湯はCCIモデルの誘発痛を緩和することが示唆された。

【試験 2】

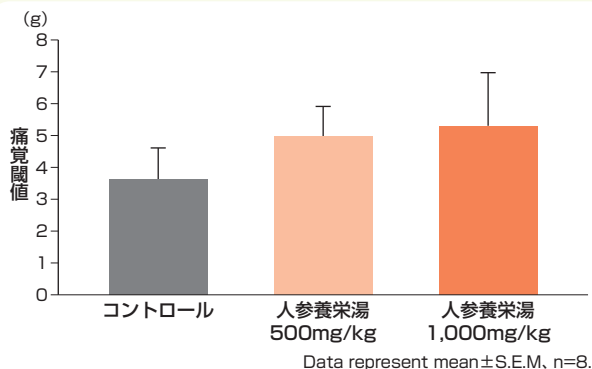
CCIモデルでは非対称性の異常肢動作が頻繁に観察され、これらの動作は神経障害性疼痛病態における自発痛様行動であることが示唆されている⁹⁾。体重負荷装置にて自発痛の評価に広く用いられるWeight Bearing testを行った。具体的には、各肢にかかる接地面積を数値化し、人參養榮湯反復投与前後の左肢の着地状態を比較することで人參養榮湯による自発痛緩和の有無を評価した。

図1 疼痛に対する人參養榮湯の効果(反復投与)



Data represent mean ± S.E.M., n=8.
*: *p*<0.05 vs. control group, Dunnett's test

図2 疼痛に対する人參養榮湯の効果(単回投与)



【方法】 試験1で用いた実験動物の一部についてWeight Bearing testを実施した。ラットを測定ケージに入れて1分間順化させ、5分間各肢にかかる負荷をセンサーで測定し、4本肢で立った状態での左肢の接地面積[mm²]を解析した。

【結果】 人參養榮湯2週間反復投与では左肢の接地面積の増加傾向が認められた(図3)。反復投与期間中の継続的な疼痛緩和によって左肢の使用が増えている可能性が高く、人參養榮湯によって自発痛が軽減される傾向にあることが示唆される。

考察とまとめ

人參養榮湯は人參、遠志、陳皮、白朮など12種類の生薬から構成される処方である。本研究では神経障害性疼痛モデルであるCCIを用いて、人參養榮湯の疼痛に対する有用性を検討した。その結果、反復投与で誘発痛に対して有意な緩和が認められ、自発痛に対して有意差はないものの緩和傾向が確認された。以上の結果は、臨床報告と一致すると考えられる。

神経障害性疼痛が軽減したCCIモデルラットでは、神経損傷部における炎症性サイトカインの産生が抑制されていたという報告がある¹⁰⁾。そこで、血中の痛み関連因子を網羅的に解析したところ、白血球の組織への浸潤を促進する遊走活性を持つサイトカインであるMCP-1の発現量に変化は認められなかった。一方、血管内皮細胞増殖因子VEGFに関してコントロール群と比較して人參養榮湯投与群で減少傾向を示すデータを得られた(データ未発表)。近年、VEGF受容体シグナル抑制による神経障害性疼痛の軽減が報告されている¹¹⁾。さらに、三七人參のサポニンが血管のVEGFの発現を抑制するという報告もあり¹²⁾、人參養榮湯にはサポニンが多く含まれているため、人參養榮湯による疼痛緩和にVEGFの発現抑制が寄与する可能性が示唆される。人參養榮湯のVEGFへの関与に関しては、さらなる検討が必要だと考えられる。

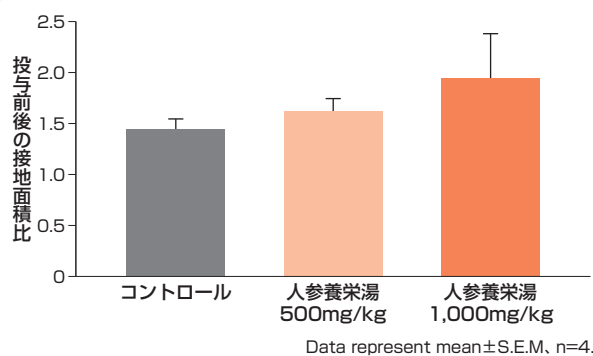
また、痛みの伝達経路として、生体に対する侵害刺激は末梢神経でありミエリン鞘をもつA δ とミエリン鞘をもたないC線維を介して信号を脊髄後角に伝達している。神経

障害に伴う脱髄は他の神経とのエファプス(電氣的混線)を誘導し、神経疼痛の維持に関与する可能性がある¹³⁾。一方、人參養榮湯の構成生薬である陳皮は、ミエリン鞘を修復することが報告されており^{14, 15)}、痛みの改善に寄与した可能性が考えられる。

さらに、痛みの制御機構の一つとして内因性下行性疼痛抑制系が挙げられる。これは、脳から脊髄後角へ神経伝達物質のノルアドレナリン(NA)、セロトニンを放出し、痛覚情報を抑制する機構であるが、この機能低下により痛みが増大すること、抗うつ剤(NA再取り込み阻害)の下行性疼痛抑制系の機能維持作用により痛みが改善することが知られている¹⁶⁾。前述の陳皮はセロトニン神経系への作用も示唆されており¹⁷⁾、下行性疼痛抑制系を介した疼痛抑制作用の可能性が考えられる。また、陳皮以外に本剤の構成生薬である遠志、白朮の抗うつ作用も報告されているため^{18, 19)}、本処方の下行性疼痛抑制系への関与はさらなる検証が今後の課題である。

緒言で述べたように疼痛の要因の1つに心因性が挙げられることから、精神症状へのアプローチは非常に重要である。近年、実際に人參養榮湯投与によるアルツハイマー病患者のうつ症状の改善が報告されており²⁰⁾、本剤は疼痛に対してだけでなく精神症状に対しても総合的にサポートする処方として有用である可能性があり、今後、さらなる検証に努めたい。

図3 自発痛に対する人參養榮湯の効果(反復投与)



【参考文献】

- 厚生労働省: 平成25年国民生活基礎調査
- 矢吹省司 ほか: 臨整外 47: 127-134, 2012
- 小川節郎: 薬局 66: 2461-2467, 2015
- 光畑裕正: 日老医誌 53 臨時増刊: 2016
- 吉田祐文 ほか: 日東医誌 57: 267, 2006
- 安東規雄: 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 鈴木俊章 ほか: 第136回日本薬学会年会要旨集(CD-ROM): L0914B, 2016
- 本多健治 ほか: 日薬理誌 130: 39-44, 2007
- Mogil JS, et al.: Pain 112: 12-15, 2004
- Chen YW, et al.: Anesth Analg 14: 1330-1337, 2012
- Kiguchi N, et al.: J Neurochem 129: 169-178, 2014
- Qiao Y, et al.: Chin J Integr Med 21: 259-265, 2015
- 植田弘樹: 日薬理誌 127: 161-165, 2006
- Sato N, et al.: Evid Based Complement Alternat Med: 617438. doi: 10.1093/ecam/nea001., 2011
- 工藤千秋 ほか: 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015
- 金井 誠: 日産婦誌 58: 386-389, 2006
- Ito A, et al.: Molecules 18: 10014-10023, 2013
- Hu Y, et al.: J Pharm Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 小林義典 ほか: AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- Kudoh C, et al.: Psychogeriatrics 16: 85-92, 2016

皮膚科こそ漢方を積極的に取り入れるべき

近畿大学医学部 皮膚科学教室 講師 柳原 茂人 先生



1996年 大阪市立大学 工学部 応用物理学科 卒業
1998年 北陸先端科学技術大学院大学 材料工学研究科 博士前期過程修了
2005年 関西医科大学 医学部 卒業
2007年 大阪市立大学大学院 医学研究科 皮膚病態学講座 入局
2013年 博士号(医学)取得(大阪市立大学大学院)
2014年 鳥取大学 医学部 感覚運動医学講座 皮膚病態学 助教
2017年 近畿大学 医学部 皮膚科学教室 講師

1975年に開院した近畿大学医学部附属病院は、大阪府南部では唯一の大学病院であり、地域の基幹病院として欠くことのできない存在である。同院には、開院と同時に開設された東洋医学研究所が知られているが、皮膚科においても同科講師の柳原茂人先生を中心に、積極的に漢方治療が行われている。

“皮膚科こそ漢方が最も適した診療科であり、皮膚科医こそ漢方治療を積極的に取り入れるべきである”とおっしゃる柳原先生は、多くの患者さんに漢方治療を組み入れることで高い治療効果を上げておられる。そこで、皮膚科領域における漢方薬の使い方から、漢方治療の考え方に至るまで幅広く伺いました。

臨床能力の高い医師が多くの患者さんを診療している

当院は大阪府下から和歌山県に至るまで広範囲をカバーしている基幹病院であり、当科においても皮膚疾患を幅広く診療しています。外来患者数は約45,000人/年にものぼり、入院での良・悪性腫瘍の切除例が200例/年、帯状疱疹が50例/年、薬疹が50例/年と、いずれも都市部の大学病院と比較しても非常に多くの患者さんを診療しています。さらに、当科の川田暁教授が専門とされている光線療法も積極的に行っています。

このような状況において当科の先生方は臨床能力が非常に高く、しかも“患者さんを治したい”という強い意識をお持ちの方ばかりですので、漢方に対するニーズは非常に高く、現在では漢方エキスを製剤を駆使しながら、確実に治療実績をあげておられます。

喘息治療に服用した柴胡桂枝乾姜湯の効果に感動

私は幼少からアトピー体質であり、医学生の際は喘息治療に吸入療法を続けていましたが、完治にはほど遠い状態でした。ところが、大学4年生時に西田慎二先生(現、和歌山赤十字病院 心療内科 部長)の東洋医学の講義をお聞きして漢方治療に興味を持ち、先生に処方していただいた柴胡桂枝乾姜湯の服用を続けたところ、驚くことに症状は寛解し、検査値も改善

したのです。そのような感動を経験して漢方を真剣に勉強しようと思うようになり、漢方の仲間を増やして東洋医学研究会を立ち上げて、さらに漢方の研鑽を積んできました。

私は、「内外合一、活物窮理」の言葉を残した華岡青洲のように西洋医学も東洋医学も、そして外科も内科もできるような医師になりたいと思い、皮膚科に進むことを決め、石井正光先生(現、いしい皮膚科クリニック 院長)、小林裕美先生(現、こばやし皮膚科クリニック 院長)、高橋邦明先生(現、高橋皮膚科 院長)という山本巖先生の門下生がいっしょに大阪市立大学皮膚科に迷わず入局しました。

私は「皮膚病理学」に非常に興味を持ち、現在も地道に勉強を重ねていますが、皮膚病理学を漢方に応用されたのが山本巖先生なのです。先生は内科医でありながら、尋常性乾癬も治しておられるのですが、皮膚の病理組織学的所見から「証」をとっておられました。先生は、「角層も表皮も肥厚し、真皮の血管が拡張して蛇行するような病態は瘀血である」として駆瘀血剤を処方され、患者さんを治癒に導かれたのです。皮膚病理学は必ずしも脚光を浴びるような領域ではありませんが、正しい診断と病態把握には不可欠だと思っています。

アトピー性皮膚炎に補中益気湯が奏効

私が漢方の効果に衝撃を受けたのが、アトピー性皮膚炎治療に用いた補中益気湯でした¹⁾。患者さんは35歳のキャリア

ウーマンで元気にばりばりと働いておられる、補中益気湯の適応には程遠いと思われる方です。ところが、異動に伴って皮疹が悪化し、私が診察した時は顔面一面に紅斑を呈していました。しかも、猫アレルギーにもかかわらず、猫を手放さずに皮膚を治したいというご希望がありました。当時、石井先生、小林先生がアトピー性皮膚炎には補中益気湯が有効であることを報告されていたので²⁻⁴⁾、私も補中益気湯を半信半疑に処方したところ著効し、皮疹の再燃もなくステロイドの外用も必要なくなりました。

その後、山本先生の著書を確認したところ、補中益気湯の適応に『飲食労倦』の記載があり、このような使い方があることを実感しました。それまでは、先表後裏の考え方で治療していただけた、漢方の奥深さを実感しました。

皮膚科領域で注目したい処方

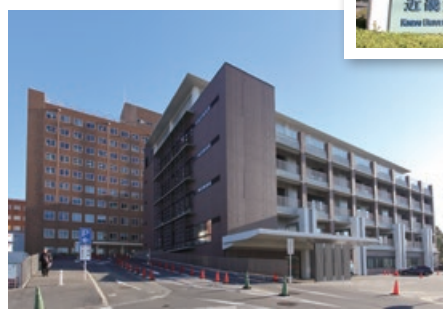
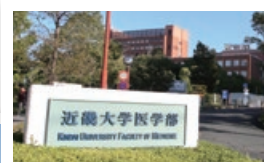
私はすべての患者さんが漢方の適応だと思っています。主に用いている処方、十味敗毒湯、補中益気湯、越婢加朮湯、五苓散、柴苓湯、抑肝散加陳皮半夏、人參養榮湯、消風散、当歸飲子、黃連解毒湯、加味歸脾湯、半夏白朮天麻湯、等です。比較的、参耆剤の使用頻度が高いと思います。その中で、特に注目したい処方を紹介します。

十味敗毒湯：十味敗毒湯はいろいろな皮疹に対応できる、幅広い適応を有する処方です。私は、アトピー性皮膚炎などの慢性炎症性皮膚疾患や化膿性疾患にベース薬として使用しています。もし、十味敗毒湯の単独投与では効果が弱いような場合、病態に応じて補剤や駆瘀血剤、利水剤などで十味敗毒湯と相性の良い処方を組み合わせることで、さらに治療効果は高まります。

人參養榮湯：補剤の中でも人參養榮湯は非常に使いやすい処方、病態が精神面にも絡んでいるような患者さんに有効です。人參養榮湯は、肉芽新生の作用があるので潰瘍や褥瘡にも良いですし、免疫調節作用が期待できるので自己免疫疾患の皮膚症状改善にも有効です。このように人參養榮湯は、「医王湯」の異名を持つ補中益気湯に足りないものを持っています。

抑肝散加陳皮半夏：再燃と寛解を繰り返すような長い経過のアトピー性皮膚炎や慢性湿疹、痒疹などに用います。特に、アトピー性皮膚炎患者さんの発作的な「肝風内動」を抑えるのが得意な処方という印象があり、発作的に激しい搔破をする患者さんに有効です。また、顔面や首の赤みにも有効で、私は酒さにも用いています。

白虎加人參湯：ほてりといえば白虎加人參湯といってもよいほど汎用性の高い処方、しかも速やかに赤みを改善してくれます。このように即効性のある処方、患者さんにも早期に効果を実感していただけますから、漢方治療に対する信頼度も高まります。また、アトピー性皮膚炎の増悪因子である首から上の汗にも有効です。



皮膚科こそ漢方治療を加えたい

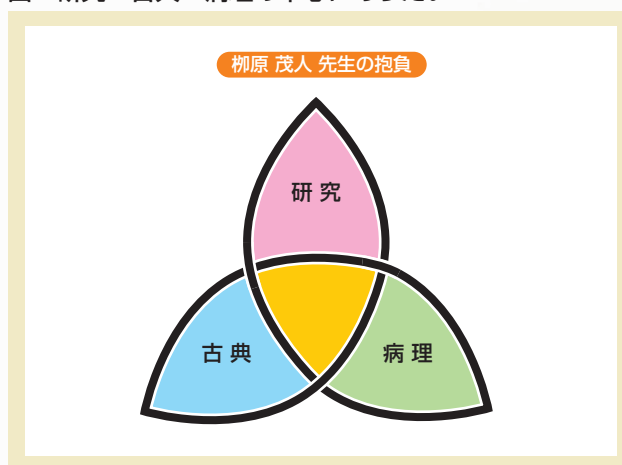
皮膚科は最も漢方治療に適した診療科だと思います。治療効果が目に見えるだけでなく、皮膚は多くの臓器とつながっていますから、皮膚科こそ漢方を積極的に取り入れるべきだと思います。

さらに、皮膚はいろいろな病気の入り口となり、出口にもなりやすいことから、皮膚科で内臓の病気がわかることが多くあります。だからこそ、皮膚科医は患者さんのお話をじっくりお聞きして、漢方治療を試みる必要があると思います。

皮膚科で漢方がさらに広く応用されるようになるために私は、漢方のエビデンスを構築するための基礎・臨床研究を進めたいと思っています。あわせて、漢方は“学”だけでなく“術”の側面も持っていますから、術を伸ばすために原典や古典、大家の口訣なども大事にし、漢方医学の病理論と西洋医学の病理論の摺合せを進めたいと思います。

このように「研究」「皮膚病理」「古典」の3つを極めることができるよう(図)、これからも研鑽を積んでいきたいと思っています。

図 研究・古典・病理の中心にありたい



【参考文献】

- 1) 柳原茂人 ほか: 皮膚の科学 9: 81-86, 2010
- 2) 小林裕美 ほか: 西日皮膚 51: 1003-1013, 1989
- 3) Kobayashi H, et al.: Evid Based Complement Alternat Med 1: 145-155, 2004
- 4) Kobayashi H, et al.: Evid Based Complement Alternat Med 7: 367-373, 2010

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

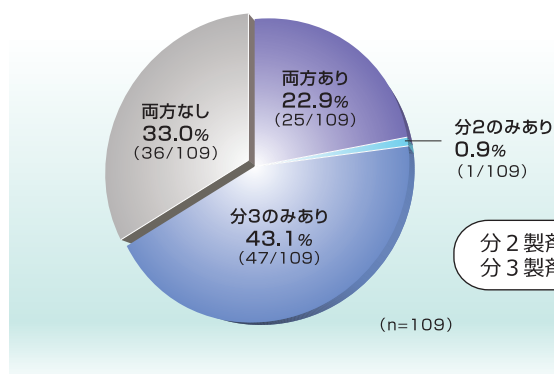
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

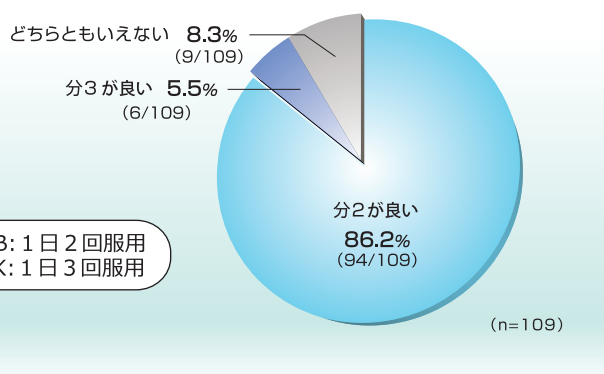
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 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。



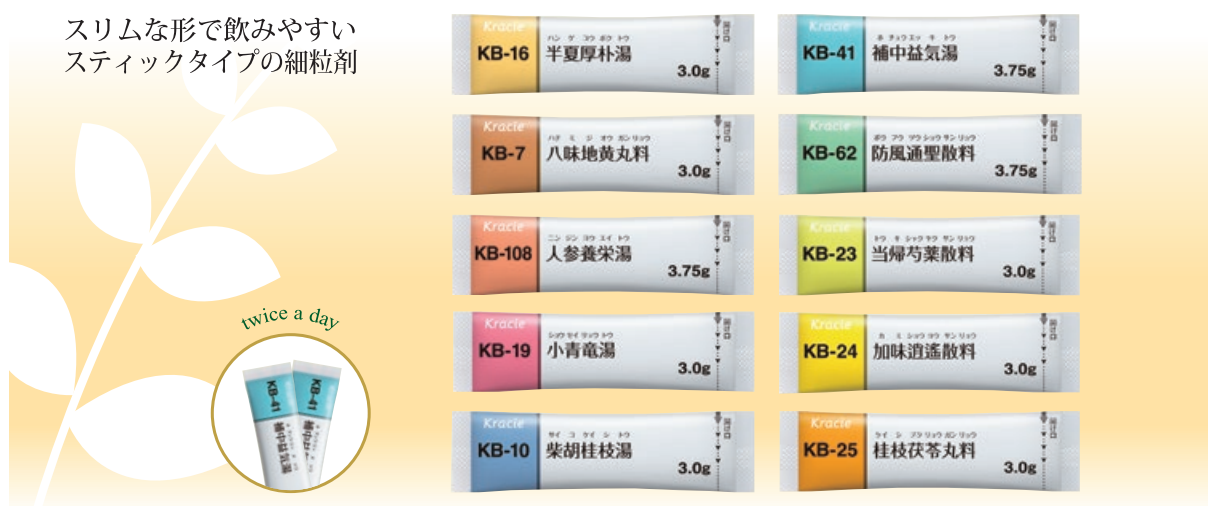
■ 製剤に対する印象

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。