

No.
70

phil 漢方

特別対談

精神科領域における 漢方治療の可能性

TOPICS

小青竜湯を用いた 剤型による効果と服薬性の比較

漢方臨床レポート

骨格筋率低下を伴う体力低下に対する人参養栄湯の効果

【文献レビュー】

アトピー性皮膚炎モデルにおける
桜皮エキスの治療効果の検討

中心性漿液性脈絡網膜症に対する柴苓湯の症例報告

NK細胞活性高値不妊症患者への柴苓湯の有効性の検討

【文献レビュー】

耳管開放症に対する加味帰脾湯の可能性

夕方に症状が悪化する不安抑うつ・

自律神経失調状態に対する補剤使用の勧め

特別対談	精神科領域における漢方治療の可能性	3
	久留米大学医療センター 副院長／先進漢方治療センター 教授 恵紙 英昭 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	人參養栄湯 ②	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		
	骨格筋率低下を伴う体力低下に対する 人參養栄湯の効果	12
	医療法人青雄会あおやまクリニック 青山 重雄	
	【文献レビュー】 アトピー性皮膚炎モデルにおける 桜皮エキスの治療効果の検討	15
	野本真由美スキンケアクリニック 野本 真由美	
	中心性漿液性脈絡網膜症に対する柴苓湯の症例報告	18
	医療法人社団済安堂 西葛西・井上眼科病院 芹沢 聡志	
	NK細胞活性高値不妊症患者への 柴苓湯の有効性の検討	20
	医療法人雄社会よしだレディースクリニック内科・小児科 吉田 壮一	
	【文献レビュー】 耳管開放症に対する加味帰脾湯の可能性	22
	金沢市立病院 耳鼻咽喉科 石川 滋	
	夕方に症状が悪化する不安抑うつ・ 自律神経失調状態に対する補剤使用の勧め	24
	さくらストレスケアクリニック 原田 智子	
BASIC RESEARCH		
	不眠モデルマウスに対する抑肝散加陳皮半夏の効果	26
	クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、跡部 祐太、藤田 日奈	
当院における漢方診療の実際		
	男性不妊治療における漢方治療の実際	28
	横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター泌尿器科 部長・講師 湯村 寧	
Topics		
	小青竜湯を用いた剤型による効果と服薬性の比較	30
	新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央綜合病院 耳鼻咽喉科 田中 久夫	
セミナー開催情報		31



精神科領域における 漢方治療の可能性

久留米大学医療センター 副院長／
先進漢方治療センター 教授
恵紙 英昭 先生

金沢大学附属病院 漢方医学科
臨床教授
小川 恵子 先生

うつ病、不安障害、統合失調症やパニック障害などの精神疾患で心療内科や精神科を受診する患者数は経年的に増加が続いている。ストレスの多い現代社会において、“こころの病”に罹患することは珍しいことではなくなってきた。近年では、うつ病治療薬においてSSRIやSNRI、NaSSAなど新たな薬剤が登場し、治療選択肢は確実に広がっている。一方では、多剤大量処方による薬漬けなどの問題も散見されており、精神科疾患の治療における課題は少なくない。

今回は、「精神科領域における漢方治療の可能性」をテーマに、精神科専門医として、さらに漢方専門医としてご活躍の久留米大学医療センター 副院長、先進漢方治療センター 教授の恵紙英昭先生をお招きし、金沢大学附属病院 漢方医学科 臨床教授の小川恵子先生とご対談いただいた。

I 不安・抑うつに用いられる漢方薬

小川 今回は、久留米大学医療センターの恵紙英昭先生と、精神科領域における漢方治療の可能性について考えたと思います。先生は、漢方精神科の診療をされていますが、比較的患者数の多い不安や抑うつの患者さんに対して、どのような漢方処方をお使いですか。

恵紙 半夏厚朴湯などの気剤を使うことが多いですが、さらに倦怠感などの症状があれば補中益気湯などの人参湯類、瘀血があれば駆瘀血剤を併用するなど、患者さんの状態に応じた漢方薬を選択しています(表1：次頁参照)。一般に精神科医はあまり身体を診ない傾向がありますが、気鬱や気虚なども診断する必要があるため、私は脈診や腹診も行いながら漢方処方を選択しています。

小川 漢方だけで治療されることもありますか。

恵紙 軽症から中等症の患者さんであれば漢方の単独治療を行うことも多くあります。漢方単独治療と向精神薬との併用治療との割合は半々くらいです。向精神薬との併用治療では、SSRI、NaSSAなどを半量にして漢方薬を併用するような場合、また漢方単独治療で改善しない場合のSSRI、NaSSAなどの少量追加などです。

II うつ病と診断された患者さんの中に存在する“フクロウ型”体質

見逃されている“フクロウ型”

小川 先生は、うつ病やうつ状態と診断される患者さんの中に“フクロウ型”体質の患者さんの存在を指摘されています。フクロウ型とはどのようなタイプなのでしょうか。

恵紙 山本巖先生は人間の体質を“ヒバリ型”と“フクロウ



恵紙 英昭 先生

1987年 久留米大学医学部 卒業、
 同学 神経精神医学講座 入局
 1992年 大牟田市立病院 精神科 部長
 1996年 医学博士号取得
 2000年 久留米大学医学部 神経精神医学講座 講師
 2009年 同 先進漢方医学講座(寄附講座) 准教授、
 久留米大学医療センター 先進漢方治療外来 科長
 2013年 同 先進漢方医学講座(寄附講座) 教授
 2014年 久留米大学医療センター 副院長
 先進漢方治療センター 教授(神経精神医学講座兼務)

型”に大別され、フクロウ型は苓桂朮甘湯が有効と報告されました。私もフクロウ型ですが、具体的には、朝寝坊の宵っ張りで、倦怠感や頭痛、消化器症状に加え、水滯を示唆する訴えがあります(表2)。不定愁訴だらけなのですが、うつ病の操作的診断ではうつ病に当てはまりますから、

フクロウ型をご存じない先生はうつ病と診断されると思います。このタイプは比較的思春期の中高生に多く、不登校が問題になりますが、産後にも見られることがあります。

症例は28歳の女性です。産後うつ病の診断で向精神薬による治療が行われたのですが、副作用がきついということで漢方治療を希望して当科を受診されました(表3)。お話を伺うと典型的なフクロウ型でしたので、苓桂朮甘湯を処方したところ約2週間で症状はかなり改善し、さらに補中益気湯の併用で寛解しました。

小川 漢方をご存じない先生であれば希死念慮もあるのではうつ病と診断されて、抗うつ薬などによる治療を開始されると思います。

恵紙 ICD-10やDSM-5による操作的診断に当てはまるので、うつ病と診断されます。ただ、かつてわれわれが勉強した『うつ状態の臨床分類』(表4)では、性格や状況因、抗うつ薬に対する反応性などで分類しており、私はフクロウ型はVI型に相当すると考えています。

小川 フクロウ型で苓桂朮甘湯が効果不十分の場合どのようにされていますか。

恵紙 先程の症例のように、補中益気湯を追加していません。最近では、最初から苓桂朮甘湯と補中益気湯の併用から開始していますが、とくに中学生・高校生には奏効しません。私の外来には、近隣の進学校の生徒も受診しますが、その子たちは朝に起きられない、夜遅くまで勉強して翌朝早くから登校するという日常の中でとても疲れていますから、補中益気湯を併用した方が良いです。また、受験前の不安が強いときには苓桂朮甘湯の服用量を増やす、さらに不安が強い場合には半夏厚朴湯を加えています。

表1 目標と薬剤・不安と抑うつ

	目標	薬剤
柴胡剤類	① 柴胡剤は、ストレスなどで緊張が持続、焦燥感、眼瞼痙攣、チック症状など ② 消化器が弱い場合 ③ 抑うつ、不安、呼吸器症状など	① 柴胡加竜骨牡蛎湯、四逆散、抑肝散 ② 抑肝散加陳皮半夏、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯、など ③ 柴朴湯
気剤	① 抑うつ ② 抑うつ、不安、呼吸器症状など ③ 胃腸虚弱(吐気などあり)で抑うつ	① 半夏厚朴湯 ② 柴朴湯 ③ 茯苓飲合半夏厚朴湯、香蘇散
人參湯類	① 不安、抑うつ、消化器能低下 ② 不安、抑うつ、消化器能低下、全身倦怠感 ③ 不安、抑うつ、消化器能低下、全身倦怠、不眠	① 六君子湯 ② 補中益気湯 ③ 帰脾湯、加味帰脾湯
駆瘀血剤	瘀血の存在、抵抗性の症状、便秘(桃核承気湯、通導散)	① 桃核承気湯 ② 桂枝茯苓丸 ③ 通導散 ④ 加味逍遙散
その他	① 高血圧傾向、のぼせ気味、いろいろ ② 高血圧、不安、抑うつ、頭痛 ③ 気うつ、抑うつ、不安、呼吸器症状など ④ いわゆるヒステリー状態(解離性障害) ⑤ 虚弱で、イライラ、不安、動悸など ⑥ フクロウ型	① 黄連解毒湯 ② 釣藤散 ③ 柴朴湯 ④ 甘麦大棗湯 ⑤ 桂枝加竜骨牡蛎湯 ⑥ 苓桂朮甘湯



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)

“フクロウ型”に亜型が存在？

恵紙 疼痛治療がご専門の平田道彦先生(平田ペインクリニック；福岡県)からご指摘いただいたのですが、不登校のお子さんで頸椎や肩、頭痛などの痛みを訴える方の中に“フクロウ型”が存在するという事です。それをお聞きし

表2 フクロウ型

- 体がしんどい、疲れやすい、体力がない、頭が痛む、肩がこる、胃が痞える、重ぐるしい、吐き気がある、胃が痛む、めまいがする、手足が冷える。
- 体力がなく、粘りがきかず、力仕事に向かない。
- 「朝寝の宵っ張り」で寝ていたい。休日は昼頃まで寝ている。
- 朝は頭がボーッとしているが、夕方から夜にかけて最も元気。
- 朝食は欲しくない。夕食が美味しいし、よく食べられる。

表3 症例 28歳 女性

主 訴

意欲がわからない、ゆううつ、だるい、朝起きられなくなった。

現病歴

- 子どもの頃からわりと活発で、大学時代は運動部に入っていた。
- 卒業後は医療従事者として就職。とくに問題なく3交代勤務をしていた。
- 恋愛結婚し無事に妊娠し出産。ところが産後から、だるい、朝起きられなくなった、冷えるようになった、意欲がわからない、抑うつ気分があり、つらくて仕方がない、子どもの養育がとてもしんどい。精神的に不安定になると蕁麻疹も出現する。好きな運動もできなくなった。
- 近医精神科を受診。産後うつ病と診断され休職。SSRI、眠剤を処方されたが副作用でかえってきつくて仕方がない。
- 休職1ヵ月後に漢方治療を希望し当科を受診。

その他の症状

- めまい、立ちくらみ、下肢のむくみ、胃のつかえ、少し動いただけでハアハアいう、だるい、冷える、朝ご飯が入らない、午前中はボーッとしたり仕事でミスをしていた、夕方から元気になる…。
- 湿度が高くなるときつい。蕁麻疹もでる。
- 「私はこんな体力ではなかった。別人になった。子どもを産んだのが悪かったのか…。死んだ方が楽な気がする」と涙涙し自責的になり希死念慮を語る。
- 精神科クリニックで産後うつ病と診断され、処方されたSSRI、眠剤は眠気、だるさ、かえって気分が落ち込み具合が悪くなるなど副作用が出現しやめた。

表4 うつ状態の臨床分類：笠原-木村分類

型・仮称	性格	状況	抗うつ薬への反応	経過	年齢	病前適応	従来診断
I型 メランリー 性格型	メランコリー (他者のための存在、過度な良心)・執着型	状況変化(転勤、昇進、身体疾患への罹患、負担の急激な増減、物や財産喪失など)	良	良好、3~6ヵ月で改善	中年・初老期	良	内因性うつ病 反応性うつ病 神経症うつ病
II型 循環型	循環性格	明白でない、季節・月経・出産など生物学的要因	やや悪い	良好だが反復	初発は若年に多し	良だが、メランコリー型ほどではない	躁うつ病 内因性うつ病
III型 葛藤反応型	未熟、配慮性 少なし	負担・性格的弱点に触れる困難、対人葛藤、成熟危機	ほぼ無効 本格的な精神療法	慢性化	10~20代と40~50代	神経症傾向	抑うつ神経症、 反応性うつ病、 退行期うつ病
IV型 偽循環病性 分裂病 (境界例)	分裂質 (スキゾイド)	個別化危機	無効、 精神療法も 無効	分裂病症状へ	青年期後期	少年期規範的、 自己同一化困難前駆	神経症うつ病 無気力反応 Student apathy 境界型、分裂質
V型 悲哀反応	特徴なし	悲哀体験	無効	一過性	特徴なし	特徴なし	反応性うつ病 心因性うつ病
VI型 この分類の 原理でとら えられない		体質 対人関係など	苓桂朮甘湯に 反応	良好	フクロウ型体質		医薬原性うつ病 老年うつ病 脳動脈硬化性うつ病 若年うつ病

笠原 嘉 ほか: うつ状態の臨床的分類に関する研究. 精神経誌 77: 715-735, 1975. 笠原 嘉: うつ状態の臨床的分類試案(笠原・木村案)再論. 精神経誌 81: 786-790, 1979 より改変

て以来、頸椎のX線撮影を施行しているのですが、ストレートネックだったり逆に後弯していたりしています。さらに詳細にお話を伺うと、「小さい時に頭から落ちた」というような受傷の既往がある方が多いことに加えて、“治打撲一方の圧痛点” (図)を確認することが多くあります。このような患者さんには苓桂朮甘湯をベースに治打撲一方と葛根加朮附湯を加えます。そうすると、症状は改善して学校にも行けるようになり、勉強にも集中できるようになります。

小川 非常に興味深いですね。最近、頸の痛みを訴える方が多いのですが、私はてっきりスマートフォンが原因だと思っていました。やはり受傷機転も関係があるんですね。

恵紙 症例をご紹介します。原因不明の意識消失があるという10歳の女児です。体操教室で逆立ちをした際に頭から落ちてしまい、それ以降に頸の痛みなどを訴えるようになりました。しかも起立性調節障害があるのですが、脳波などには何ら異常はありません。ところが、この症例にも「アイタッ！」と叫ぶくらいの治打撲一方の圧痛点がありました。そこで、苓桂朮甘湯に治打撲一方、葛根加朮附湯を体重を考慮して微調整しながら使用したところ、症状は改善しました。しかも、不思議なことに圧痛点が軽くなったのです。

同じような訴えがある方にお話をお聞きすると、何かしらの受傷機転があります。私は、このようなタイプをフクロウ型の亜型と考えて調べているところですが、フクロウ型の中にこのような方がいらっしゃることも注意していただくと良いと思います。

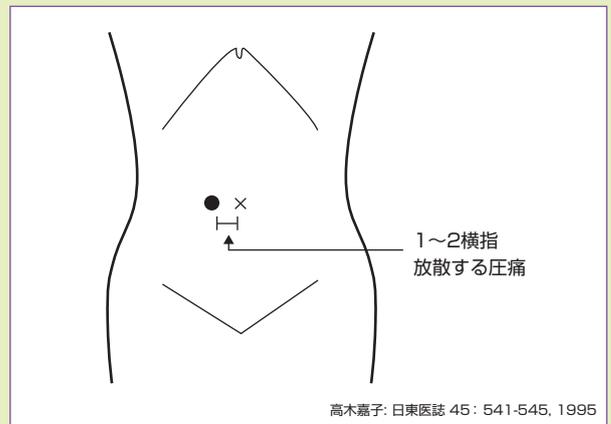
小川 精神科の先生方には、是非、フクロウ型に注目していただきたいですね。うつ病と診断して抗うつ薬など向精神薬による治療をする前に漢方薬が処方されれば、患者さんにとっても精神科の先生にとっても非常に良いと思います。その入門として苓桂朮甘湯を処方するということですね。

III 広義のフラッシュバックに神田橋処方 (桂枝加芍薬湯合四物湯)

小川 フクロウ型には苓桂朮甘湯が第一選択ということでしたが、この他に漢方を第一選択にするとよいケースはありますか。

恵紙 不安障害やパニック障害でも、軽症～中等症であれば漢方治療から開始しても十分対応できます。また、PTSDのフラッシュバックに対する処方として有名な神田橋処方 (表5)、狭義のフラッシュバックというよりも、もう少し幅を広げて“あの嫌な感覚が蘇ってくるのがあ

図 治打撲一方の圧痛点



高木嘉子：日東医誌 45：541-545、1995

表5 フラッシュバックと神田橋処方

フラッシュバック

- LSDや覚醒剤を長期使用し、幻覚などの異常体験を経験したものが、薬物使用を中止した時期にも、自然にあるいは何らかの非特異的な刺激によって類似の異常体験を再体験する現象。
- PTSDでは、心的外傷の原因に関連のある出来事や場所に遭遇したときに悲惨な体験の記憶が鮮明に再体験される場合もフラッシュバックと呼び、特別な刺激がなくても出現する。悪夢なども。

神田橋処方 (フラッシュバックなど) 変法

- 桂枝加芍薬湯+四物湯
- 桂枝加芍薬湯+十全大補湯
- 小建中湯+四物湯
- 小建中湯+十全大補湯
- 桂枝加芍薬大黃湯+四物湯
- 桂枝加芍薬大黃湯+十全大補湯
など

る”というような訴えのある患者さんに用いると、程度が軽くなって嫌な感じが蘇る回数が減少します。

小川 特に精神科領域は、患者さん個々のバリエーションが広いがゆえに漢方薬が奏効するところがありますが、それだけに“この処方”というように絞ることが難しいと思います。私も、パニック障害に対して神田橋処方 で十分な効果が得られなかった患者さんをご紹介いただくことがあります。おっしゃるように“嫌な感じがする”というような患者さんに有効例が多いように思います。

IV 精神科領域における補剤の応用 - 発達障害と人參養榮湯 -

小川 先生はフクロウ型に対して苓桂朮甘湯に補中益気湯を併用されていますが、精神科領域において補剤はどのような患者さんに有効ですか。

恵紙 人參養榮湯の新たな可能性が示唆される症例を経験しました。中学生時に発達障害と診断され、その後も学校や職場で問題を起こしていた方です。本人の希望で、服用していた抑肝散を人參養榮湯に切り替えたところ、それまでの問題行為がなくなり、職場でも問題を起こさずに就労しています。人參養榮湯は、アスペルガー症候群など発達障害の患者さんに良いように思います。

小川 人參養榮湯は十全大補湯よりも精神症状に良いと言われます。

恵紙 遠志の影響もあると思いますが、比較的穏やかになるように思います。

小川 五味子も収斂作用があるので、気を下す感じがあります。

恵紙 神田橋処方では有名な神田橋條治先生も「発達障害系の患者さんには人參養榮湯が良い」とおっしゃっています。先日まで神田橋先生の陪席についていた後輩の堀川直希先生が、「神田橋先生は最近、発達障害の患者さんに人參養榮湯を使われていますが、みんな過敏さが軽減し角が取れて丸くなっていくんです」というのです。

小川 私は精神科領域の症例での使用経験はさほどありませんが、術後や白血病で寛解したお子さんなどは、やはり普通のお子さん比べて体力がなくて自信が持てずに自己肯定感が低くなってしまっているのですが、そのような子には人參養榮湯が非常に良いです。元気が出てくるし、遠志が配合されているためか睡眠が良くなります。さらに、みんなについて行けるようになると自己肯定感が増すので、さらに積極的に学業も頑張ろうというお子さんが多くいます。

恵紙 良いヒントをいただきました。フクロウ型の不登校で、消化器系が弱くて線が細いような子は、補中益気湯より人參養榮湯が良いかもしれません。



漢方による向精神薬の減量方法

小川 当科には向精神薬が多剤併用されている患者さんをご紹介いただくことが多くあります。精神科で処方される薬剤の多くは減量や廃薬が難しいですが、先生はどのように漢方薬に切り替えておられますか。

恵紙 多剤併用の場合、服用期間が長いほど減量と切り替えは慎重に行う必要があります。しかも、減量した分を補うために用いる漢方薬には相応の用量が必要になります。

小川 量が関係するのですね。たとえば、柴胡剤の倍量投

与ということもありますか。

恵紙 柴胡加竜骨牡蛎湯なら、最大15gを使うこともあります。用量反応性があるので相応の量は必要です。

小川 具体的に、どのように減量されているのですか。

恵紙 まず、不安になったときにエチゾラムやアルプラゾラムを服用するのではなく、「漢方薬2包を一度に飲んでね」というように漢方薬の頓用から開始して、良さそうなら切り替えを開始します。BZD系薬剤を1日3回服用されている場合、週に1回、比較的調子が良い時間帯に服用する量を半分にしていただきます。そして、翌日は元に戻すということをししばらく続け、次に同じことを週2回に増やします。それでも大丈夫なら次は隔日、そして毎日というように“ゆっくり”と抜いていきます。そうしないと、患者さんも不安ですし、離脱症状が起こってしまいます。

また、血中濃度半減期が短い薬剤を使用している場合、まずは長いものに置き換え、さらに減量するときは、先ほどと同様に“ゆっくり”と抜いていきます。

小川 われわれが漢方治療を行う場合、向精神薬の減薬は精神科専門の先生にお任せして、漢方治療で症状の改善を目指すことで、結果として減薬を期待するということが良いですね。

恵紙 不安と動悸が強い場合、アルプラゾラムではなく柴胡加竜骨牡蛎湯にボレイ末を足すこともあります。その他にも患者さんのタイプを考慮して、薬性を考えて漢方薬を選択しています。



精神疾患を診療する際の注意点

小川 いままでの先生のお話を伺っていると、最初から向精神薬だけで治療するよりも、漢方を組み入れることで向精神薬の量が少なくて済むように思います。

恵紙 精神科医は、向精神薬を積み重ねるような“積極的な治療”をしがちですが、それが認知機能やQOLの低下を招くこともあります。しかも、症状の改善を図ろうとするために、患者さんの生活なども含めた全体像を診ないままに薬剤を処方することで、薬漬けになってしまうこともあります。精神科の先生方も漢方をもっと知っていただき、そして使っていただきながら向精神薬を調整すれば患者さんにとっても幸せな結果につながるのではないかと思います。

小川 ただ、漢方単独で治療できる方ばかりではないと思いますので、いわば漢方と西洋薬の“いいとこどり”も大切

ですね。うつ病や不安障害などの患者さんを精神科以外のプライマリの先生が診療されることもあると思いますが、どのような点に注意したらよいですか。

恵紙 患者さんの状態がどの程度かを時間をかけてきちんと聴取する必要があります。たとえば希死念慮がある場合でも、「死にたいと思う、この場から逃げたい。しかし、具体的には考えられない」という程度であれば、漢方治療でも比較的スムーズに対応できると思います。しかし、具体的に考えが及ぶような切迫した状況では漢方治療というわけにはいきません。

久留米市では、『久留米方式』という、プライマリの先生方と精神科医のお互いの“顔が見える”連携による自殺予防対策を実施しています。その成果として自殺数は減少していますし、精神科への紹介率も高く、久留米市内の精神科へ100件/月ほどの紹介を受けています。プライマリの先生方にはSSRIやBZD系薬剤を2ヵ月程度使ってみて、上手くいかなければ精神科に紹介していただきます。ここからの薬の調整は比較的やりやすいですが、投与期間が長期間にわたると調整は難しくなります。



VII 精神科における漢方診療

小川 精神科で漢方処方をして少しでも使えるようになると、患者さんはもちろんのこと、処方される先生にとってもメリットは大きいと思います。

恵紙 おっしゃるとおりです。ただ、現在の精神科医は患者さんの身体に触れることに慣れていませんし患者さんも抵抗があると思います。私も外来に腹診・脈診を行うことの告知の貼り紙をして、さらに「漢方なので、脈などを診ますが良いですか」といって診察をしています。それが当たり前になってくると、患者さんはご自身の身体の状態だけでなく、薬に対する反応をお話してくださるようになります。

精神科医はもともと患者さんの全体像をみる診療科ですから、詳細なバックグラウンドや人間関係、性格や考える癖などを考慮した認知療法的なアプローチもしながら、さらに身体も診て総合的に判断していく、そして治療の選択肢に漢方もあれば患者さんも喜ばれると思います。

また、内科など身体科の先生方が抗うつ薬や抗不安薬を処方されることがあると思いますが、服薬を引っ張りすぎないでいただきたいと思います。なぜなら、日々のお忙し

い外来で、患者さんのお話を十分に聞かないままに、診断基準に照らしてうつ病と診断し、SSRIやSNRIを継続投与され、突然に自殺されるというケースが実際にあります。やはり、診察時間をゆっくり取ることは非常に大切です。

小川 先生は一人の患者さんにどれくらいの時間をかけておられますか。

恵紙 私は“初診が勝負”と思って、最低1時間は必ず取ります。そこで、「もう話すことはない？」と問いかけ、何も出なくなるまで吐き出してもらい、何が問題なのかを患者さんにも意識してもらいます。しっかり傾聴し共感できていると、次回以降の診察が非常に楽になります。漢方で身体も楽になりますから、「先生、とても楽になりました。ちょっとこれを飲んでみたいと思います」と短時間で終わることもあります。ところが初診が中途半端だと医師が患者さんのコアな部分に気づいていないということで、患者さんは医師が分かってくれるまで言い続けられます。ですから私は、患者さんが立ち上がって帰ろうとするときに、「まだ何か言い忘れないですか」と歩を止めていただき、「もう大丈夫です」と言って笑顔でお帰りいただくようになっています。私は診察室を「癒しの空間」と意識しながら笑顔でお帰りいただくように診察を組み立てています。漢方薬についても、「このような作用のお薬が入っているから、効くと思います」というように薬能についてもきちんとお伝えします。

小川 先生は学生や研修医の教育もされています。

恵紙 最近の若手の精神科医は、熱心に漢方を勉強して診療に漢方を取り入れている方が多くですし、周囲もそれに対して肯定的に見てくださいます。このような医師が一人でも増えてくることは、患者さんにとっても良いことだと思っています。だからこそ、地道な教育の必要性を感じています(表6)。

小川 精神科領域における漢方の可能性の大きさを実感しました。本日は大変貴重なお話をお聞かせいただき、ありがとうございました。

表6 山本厳医学の大綱(医療センターの方針)

- ① まず西洋医学的病名(病態)診断を行う。
- ② 次に漢方的病態把握を行う。
- ③ エキス剤を病態に適合するように合方する。
- ④ そのためにはエキス剤の適応病態を理解しておく必要がある。
- ⑤ エキス剤の病態を理解するには、エキス剤を構成している個々の生薬の薬能を知り、その配合の意味を理解する必要がある。

人参養栄湯 ②

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

老齡モデル

宋ら¹⁾、邓ら^{2, 3)}は、老齡マウスに対するガラクトース負荷による炎症に対する人参養栄湯の作用を検討した。老齡マウス(28週齡)にガラクトースを皮下投与し、その後医療用人参養栄湯エキス(以下、NYTとする)(ヒト常用量の約15倍量)を1日1回経口投与しながら30日間飼育した。翌日、屠殺後に採血し、各臓器の重量を測定した。6週齡の若齡対照群と比較して、老齡対照群では、血清中のスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性の低値、マロンジアルデヒド(MDA)濃度と摘出した胸腺の重量の高値が認められたが、いずれもNYT投与群において有意な改善がみられた。また、老齡マウス(3ヵ月齡)にガラクトースを皮下投与し、その後NYT(ヒト常用量の約2、3、4倍量)を1日1回経口投与しながら30日間飼育した。翌日に屠殺し、肝臓と脳を摘出して電子顕微鏡用に組織標本を作成した。肝臓および脳組織でのミトコンドリアの比表面積、密度、面数密度、稜数、比膜面積は、若齡対照群と比較して老齡対照群では有意な低値を示したが、NYT投与群においては肝臓ミトコンドリアの稜数を除き、それぞれにおいて用量依存的な有意な回復が認められた。また、肝臓および脳組織をホモジナイズし、ミトコンドリア画分を得て、蛍光色素ジフェニルヘキサトリエン(DPH)を膜に取り込ませて、その蛍光を測定することにより脂質二重膜の流動性を評価したところ、若齡対照群と比較して老齡対照群の脳および肝臓のミトコンドリア膜では有意な低下が認められたが、NYT投与群では肝臓において用量依存的な回復がみられ、中用量投与群以上で有意差が認められた。脳ではNYTの作用は認められなかった。一方、若齡対照群と比較して老齡対照群の脳および肝臓のミトコンドリア膜でのMDA含量は有意な高値を示したが、NYT投与群においては脳、肝臓どちらにおいても用量依存的な抑制が認められ、すべての群で有意差が認められた。以上のことから、人参養栄湯には加齡に伴うミトコンドリアの機能低下に対する保護作用と、それにより増加する活性酸素に対する消去活性をもつことが示唆された。

唐ら^{4, 5)}、宋ら⁶⁾は、加齡に伴う小腸粘膜の変化に対する人参養栄湯の作用を検討した。老齡マウス(50または70週齡)にNYT(ヒト常用量の約15倍量)を1日1回強制経

口投与しながら4週間飼育した。小腸上皮の組織標本を作成して形態を観察したところ、絨毛の長さ、絨毛の形態の正常性のスコアが、50週齡、70週齡ともに、対照群と比較してNYT投与群で有意な高値を示した。また、70週齡では単位面積あたりの絨毛の本数、上皮細胞内のアルカリホスファターゼ、ロイシンアミノペプチターゼ、ATP加水分解酵素の各発現量が、対照群と比較して有意な高値を示した。また、老化促進マウスにNYT(ヒト常用量の約3倍量)を1日1回経口投与しながら4週間飼育した。屠殺後、小腸粘膜上皮の組織標本を作成して形態を観察したところ、対照群と比較してNYT投与群において、小腸絨毛の絨毛の配列、上皮細胞の脱落、間質の浮腫、炎症細胞の浸潤の各スコアの有意な改善と、絨毛の総面積、長さ、全粘膜の厚さの有意な高値が認められた。以上のことから、人参養栄湯は加齡に伴う小腸粘膜異常に対する保護作用があることが示唆された。

林ら⁷⁾は老齡ラットでの人参養栄湯の皮弁生着に対する作用を検討した。老齡ラット(72週齡)を麻酔し、背部に2×8cmの尾側を茎とする皮弁を作り、直ちに元に戻してナイロン糸で縫合した。NYT(ヒト常用量の約20倍量)は、手術7日前から14日間、1日1回経口投与した。その結果、対照群と比較してNYT投与群において皮弁生着域の有意な拡大が認められた。同様の実験を自然発症高血圧ラットでも行い、NYTに同様の効果を認めた。このことから、人参養栄湯は皮弁再建手術において皮弁の壊死を予防することが示唆された。

Seiwaら⁸⁾は、老齡マウスでの脱髓に対する人参養栄湯の保護作用を検討した。老齡マウス(31ヵ月齡)に、NYTを1%含む飲水(ヒト常用量の約10倍量)で2ヵ月間飼育した。正常群として3ヵ月齡のマウスを使用した。屠殺後、脳梁を摘出し組織切片を作成したところ、若齡マウスと比較して老齡マウスでは白質に有意な脱髓像が認められたが、NYT投与群では有意に回復していた。また、脳梁ホモジネート中のミエリン塩基性蛋白(MBP)21.5kDaのリン酸化体(p-MBP)の発現量は、若齡のマウスと比較して老齡マウスでは有意に減少していたが、NYT投与群では有意に回復していた。14kDaのp-MBPの発現量は、NYT投与群で有意に低下していた。正常マウス(8週齡)またはFcR γ /Fyn欠損マウス(8週齡)を、0.2%のクプリゾンを

含む飼料およびNYTを1%含む餌(ヒト常用量の約10倍量)で5週間飼育し、その後2週間は通常飼料で飼育した後、屠殺した。正常マウスにクプリゾン投与した対照群では白質に有意な脱髄像がみられるが、NYT投与群では有意に回復していた。一方、FcR γ /Fyn欠損マウスでは脱髄像はみられず、NYT投与によっても差が認められなかったことから、脱髄にはFcR γ /Fynが関与していることが示された。正常マウスでのクプリゾン非投与群と比較して対照群では脳梁ホジネート中の21.5kDaのp-MBP、Fyn、Rac1-GTP、p38MAPK-pの発現量が有意に低下していたが、NYT投与群ではそれぞれ有意に回復していた。FcR γ /Fyn欠損マウスでは、クプリゾン投与により影響はみられなかったが、NYT投与により21.5kDaのp-MBP発現は有意に増加していた。人参養栄湯は、加齢に伴うミエリン形成不全を、MAPキナーゼシグナルカスケードを活性化することにより回復させることが示された。

抗がん剤による神経障害性疼痛モデル

Suzukiら⁹⁾は、抗がん剤であるオキサリプラチンの副作用である神経障害性疼痛に対する人参養栄湯の有用性を検討した。マウスにオキサリプラチンを腹腔内投与し、当日より生薬から調製した人参養栄湯エキス(ヒト常用量の約5倍量)を飲水投与しながら6日間飼育した。投与開始3、4、5日後の冷痛覚過敏のスコア、5日後の機械的アロディニアのスコアは、対照群と比較して有意に悪化した。人参養栄湯エキス投与群では投与開始4、5日後の機械的アロディニアのスコア、5日後の冷痛覚過敏のスコアで有意な改善が認められた。この6日間の作用-日数曲線下面積(AUC)は、オキサリプラチン投与により機械的アロディニアのスコアで有意な増加が、冷痛覚過敏のスコアでは悪化傾向が認められたが、人参養栄湯エキス投与にそれぞれ有意な改善が認められた。以上の作用は、人参エキス(ヒト常用量の約10倍量)でも同様であった。人参養栄湯は、抗がん剤の副作用である神経障害性疼痛に対する有効性があること、また、その活性を構成生薬のひとつである人参が担うことが示唆された。

抗がん剤による血液障害モデル

Takanoら¹⁰⁾は、フルオロウラシルによる血液障害に対する人参養栄湯の作用を検討した。マウスにフルオロウラシルを尾静脈内に投与した。その3日前から3日後までの7日間、ヒト常用量の生薬から調製した人参養栄湯エキス約0.8倍量を経口投与した。フルオロウラシル投与の5、10、15、20日後に眼底より採血し、生化学的評価を行った。赤血球の割合、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は、それぞれフルオロウラシル投与により10日後をピー

クに減少したが、人参養栄湯エキス投与群では、赤血球は5~15日後まで、ヘモグロビン、ヘマトクリットでは5~20日後において、有意な高値を示した。人参養栄湯エキスの用量依存性を検討したところ、フルオロウラシル投与10日後では、白血球数と血小板数ではヒト常用量の0.08倍量投与群から、赤血球、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値ではヒト常用量の0.008倍量投与群から、有意な回復が認められた。また大腿骨中の骨髓細胞数は、人参養栄湯エキスのヒト常用量の0.08倍量投与群から有意に回復し、その中の網状赤血球の割合は0.8倍量投与群で有意に回復していた。人参養栄湯は抗がん剤による血液障害を改善する作用を持つことが示唆された。

嗅覚障害モデル

Yamasakiら¹¹⁾は、嗅覚障害に対する人参養栄湯の作用を検討した。マウスの両側嗅覚神経系を切断した。NYTは、手術7日前から35日後まで、2%含む飼料(ヒト常用量の約19倍量)による自由摂取で連続投与した。無処置群では、酢酸の匂いがあるエリアへの滞在時間は常にその反対側への滞在時間よりも低値を示すが、嗅覚神経系を切断した対照群では処置直後から27日目までそれらがほぼ同等、28日目以降には回復し、一定期間の嗅覚の麻痺が認められた。NYT投与群では手術後21日目以降において有意に酢酸の匂いがあるエリアへの滞在時間の低値を示し、嗅覚の回復が早まった。人参養栄湯は嗅覚障害からの回復を早める作用があることが示唆された。

移植による拒絶反応モデル

Jinら¹²⁾は、主要組織適合複合体が完全に不一致となるCBAマウス(レシピエント)とC57BL/6マウス(ドナー)を用い、ドナーマウスの心臓の上行大動脈と肺動脈を、レシピエントマウスの腹部大動脈、下大動脈に吻合し、心臓移植手術を行った。NYT(ヒト常用量の約17倍量)を手術当日からレシピエントマウスの胃内に8日間連続強制経口投与した。薬物非投与群では、ドナーマウスの心臓を生存期間中央値(MST)7日で拒絶したが、NYT投与群ではMSTを14日まで有意に延長した。人参養栄湯は移植拒絶反応を緩和する可能性が示唆された。

肝障害モデル

Ochiら¹³⁾は、ラットにブタ血清を1週間に2回、腹腔内投与し、同時にNYT(ヒト常用量の約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NYT投与両群で用量依存的に有意な肝臓中のヒドロキシプロリン含量、

IV型コラーゲン量、プロリル4-ヒドロキシラーゼ量、TGF-β1の低値と、血清中TGF-β1濃度の低下、高用量群の肝臓中のIL-13発現量の低値が認められた。人參養榮湯には肝硬変、肝線維化に対する保護作用があることが示唆された。

Kaiboriら¹⁴⁾は、肝細胞がんを用いられる分子標的薬であるソラフェニブにより誘導した肝障害モデルに対する人參養榮湯の作用を検討した。ラットにNYT(ヒト常用量

の約3倍量)を経口投与し、その2時間後にソラフェニブを投与するサイクルを8日間繰り返した。8日目の血清中AST、総ビリルビン値、直接ビリルビン値は、正常群と比較してソラフェニブ投与群で有意に増加していたが、NYT投与群では有意に低下していた。以上より、ソラフェニブ使用時の肝障害の予防に、人參養榮湯の併用が有用で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)
老齡モデル	宋ら ¹⁾	ICRマウス(♀) (28週齡, n = 10)	NYT 0.75g/kg/日 経口投与(30日間)	SOD活性(↑) MDA、胸腺重量(↓)
	邓ら ^{2,3)}	ICRマウス(♂♀) (3ヵ月齡, n = 8)	NYT 0.25、0.375、 0.5g/kg/日 経口投与(30日間)	肝臓・脳のミトコンドリアの比表面積、密度、 面数密度、比膜面積、脂質二重膜の流動性(↑)、 MDA(↓)、脳のミトコンドリア稜数(↑)
	唐ら ^{4,5)}	ICRマウス(♀) (50、70週齡, n = 6、10)	NYT 0.73、0.5g/kg/日 経口投与(4週間)	絨毛の長さ、形態の正常性、本数(↑)、 上皮細胞内ALP、LAP、ATPase(↑)
	宋ら ⁶⁾	SAMP8マウス(♂♀) (6ヵ月齡, n = 8)	NYT 0.1g/kg/日 経口投与(4週間)	小腸絨毛の配列不整、 上皮細胞の脱落、間質の浮腫、炎症細胞の浸潤(↓)、 絨毛の総面積、長さ、全粘膜の厚さ(↑)
	林ら ⁷⁾	Wistarラット(72週齡 ♂) 自然発症高血圧ラット (n = 10)	NYT 2.4g/kg/日 経口投与(14日間)	皮弁生着域(↑)
	Seiwaら ⁸⁾	①C57BL/6マウス(不明) (31ヵ月齡, n = 3) ②C57BL/6J マウス(♂)、 FcRγ/Fyn欠損マウス(♂) (8週齡, n = 3)	①NYT 1.0%飲水投与 (2ヵ月間) ②NYT 1.0%混餌投与 (5週間)	脳梁白質の脱髄像回復 (21.5 kDaのp-MBP、Fyn、Rac1-GTP、 p38MAPK-p(↑)、 FcRγ/Fyn欠損マウスでは脱髄像はみられずNYTの 影響なし)
抗がん剤による 神経障害性疼痛 モデル	Suzukiら ⁹⁾	ddYマウス(♂) (5週齡, n = 6~7)	生薬から調製したエキス 1.0g/kg/日 人參エキス 0.2g/kg/日 飲水投与(6日間)	冷痛覚過敏(↓)、機械的刺激閾値(↑)
抗がん剤による 血液障害モデル	Takanoら ¹⁰⁾	C57BL/6Jマウス(♀) (9週齡, n = 8~11)	生薬から調製したエキス 1、10、100mg/kg/日 経口投与(7日間)	眼底血中のRBC、HB、Ht(↑)、 大腿骨中の骨髓細胞数、網状赤血球(↑)
嗅覚障害モデル	Yamasakiら ¹¹⁾	ICRマウス(♂) (6週齡, n = 7)	NYT 2.0%混餌投与 (42日間)	嗅覚障害回復期間(↓)
移植による 拒絶反応モデル	Jinら ¹²⁾	レシピエント: CBAマウス(♂) ドナー: C57BL/6マウス(♂) (8~12週齡, n = 8)	NYT 2.0g/kg/日 経口投与(8日間)	MST延長
肝障害モデル	Ochiら ¹³⁾	Wistarラット(♀) (8週齡, n = 7~8)	NYT 0.1、0.3g/kg/日 経口投与(週5回で58日間)	肝臓中ヒドロキシプロリン、IV型コラーゲン、 プロリル4-ヒドロキシラーゼ、TGF-β1、IL-13(↓)、 血清中TGF-β1(↓)
	Kaiboriら ¹⁴⁾	SDラット(♂) (7週齡, n = 6~8)	NYT 0.4g/kg/日 経口投与(8日間)	血清中AST、総ビリルビン、直接ビリルビン(↓)

【参考文献】

- 1) 宋 巧梅 ほか: 人參養榮湯対D-半乳糖致衰老小鼠抗氧化作用及脏器指数的影响. 中国老年学杂志 6: 386-387, 2003
- 2) 邓 红 ほか: 人參養榮湯対亚急性性老化小鼠肝及脑组织线粒体形态结构保护作用的研究. 中国中西医结合杂志 26: 30-33, 2006
- 3) 邓 红 ほか: 人參養榮湯対亚急性性老化小鼠肝及脑组织线粒体膜流动性保护作用的研究. 中国中西医结合杂志 26: 33-35, 2006
- 4) 唐 方 ほか: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬的作用 六君子湯, 補中益気湯, 人參養榮湯, 半夏瀉心湯エキス剤的作用. 日東医誌 48: 7-15, 1997
- 5) 唐 方 ほか: 人參養榮湯改善老齡鼠小腸粘膜上皮紋状線吸收功能作用的研究. 天津医药 29: 297-299, 2001
- 6) 宋 巧梅 ほか: 人參養榮湯改善老齡鼠小腸绒毛形态的作用研究. 中国老年学杂志 6: 448-449, 2001
- 7) 林 明照 ほか: 成人病モデルにおける人參養榮湯の皮弁生着への効果に関する実験的研究. 日形会誌 21: 420-426, 2001
- 8) Seiwa C, et al.: Restoration of FcRγ/Fyn signaling repairs central nervous system demyelination. J Neurosci Res 85: 954-966, 2007
- 9) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
- 10) Takano F, et al.: Oral administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang "Ninjin'yoeito" protects against hematotoxicity and induces immature erythroid progenitor cells in 5-Fluorouracil-induced anemia. Evid Based Complement Alternat Med 6: 247-256, 2009
- 11) Yamasaki A, et al.: Effect of Ninjin-yoei-to (Rensheng-Yangrong-Tang) on olfactory behavior after olfactory nerve transection. Phytomed 15: 358-366, 2008
- 12) Jin X, et al.: Effect of 34 kinds of traditional Japanese herbal medicines on prolongation of cardiac allograft survival. Transplant Proc 46: 1175-1179, 2014
- 13) Ochi T, et al.: Effects of Hocho-ekki-to and Ninjin-yoei-to, traditional Japanese medicines, on porcine serum-induced liver fibrosis in rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 26: 285-298, 2004
- 14) Kaibori M, et al.: Sorafenib alone versus a combination of sorafenib and ninjin'yoeito for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study and pharmacological study in rats. J Trad Med 30: 221-228, 2013

骨格筋率低下を伴う体力低下に対する 人參養榮湯の効果

医療法人青雄会あおやまクリニック（愛知県） 青山 重雄

サルコペニア肥満の予備軍と考えられる骨格筋率が標準以下で、体力低下または疲労倦怠を訴える患者に、人參養榮湯を12週間投与して効果を検討した。BMIに有意な変化はなかったが、骨格筋率及び体力・筋力の指標として用いたロコモ度テストでの有意な回復を認め、人參養榮湯は対象患者の新たな治療の選択肢として有用であることが示唆された。

Keywords 骨格筋率、体力低下、ロコモ度、サルコペニア肥満、人參養榮湯

はじめに

当院に肥満の漢方治療を希望して来院された患者には、必ずしも肥満症の診断基準を満たさず、骨格筋率が標準以下で、体力低下または疲労倦怠を訴える患者が少なくない。このような患者は、サルコペニア肥満の診断基準に達していなくても、その予備軍と考えられ、治療にも肥満症に用いる一般的な漢方処方を用いるのではなく、より適した処方選択が必要である。人參養榮湯は、体力低下、疲労倦怠などの効能・効果を有しており、最近では加齢による筋量低下の維持や筋力の回復効果があることも報告されている¹⁾。そこで、上記の患者の骨格筋率や運動能力に及ぼす効果を検討した。

対象と方法

対象はX年1月から9月までに肥満治療を希望して当院を受診し、体力低下または疲労倦怠を訴え、骨格筋率が標準未満(男性：30.9%未満、女性：25.9%未満)の調査に同意を得た50歳以上の患者26例とした。クラシエ人參養榮湯エキス細粒(KB-108)による治療を原則12週間行い、4週ごとに調査を実施した。調査期間中は他の漢方・生薬製剤は使用せず、その他の使用中の薬剤は継続使用とした。また、食事制限は行わず、一般的な食事・生活指導のみ実施した。調査項目は体重、BMI、骨格筋率(オムロン体重体組成計HBF-254C-BKにより計測)、ロコモ度テスト(2ステップテスト、ロコモ25)²⁾、血液検査を実施した。

結果

1. 患者背景

対象患者は26例(男性5例、女性21例)、平均年齢69.1±1.9歳(平均±標準誤差)、身長157.0±1.4cm、BMI 24.7±0.7、骨格筋率29.7±0.6%(男性)&24.2±0.3%(女性)であった。

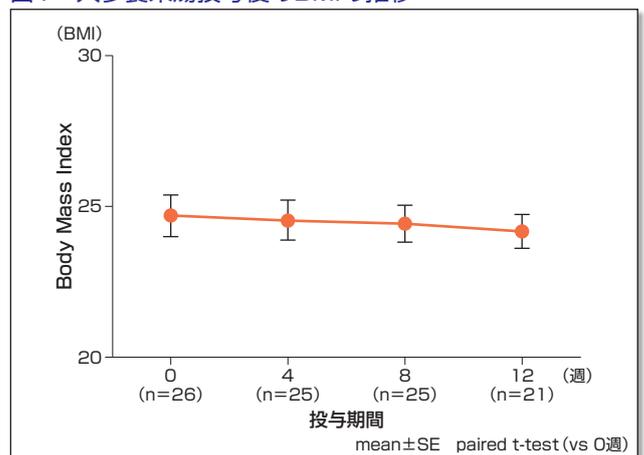
2. BMIと骨格筋率に対する効果

BMIと骨格筋率の推移を図1、2に示した。BMIは僅かに低下傾向を認めるも有意な変化は無かった(体重も同様：結果省略)が、骨格筋率は4週後から有意に増加して、8週、12週と更に著明に増加を示した。しかし、体重×骨格筋率で算出される骨格筋量は微増に留まり有意な変化は無かった(結果省略)。

3. ロコモ度テストに対する効果

ロコモ度テスト(2ステップ値、ロコモ25)の推移を図3に示した。2ステップ値は、8および12週で有意に増加改

図1 人參養榮湯投与後のBMIの推移



善した。ロコモ25も人參養栄湯投与後に低下改善傾向を認め、8週後には有意に改善していた。

4. 血液検査値に対する効果

0週と12週の血液検査データが得られたのは17例に限られた(結果省略)。カリウム値を含む大部分の項目は正常範囲内で推移していたが、肝機能に関するAST、LDH、

図2 人參養栄湯投与後の骨格筋率の推移

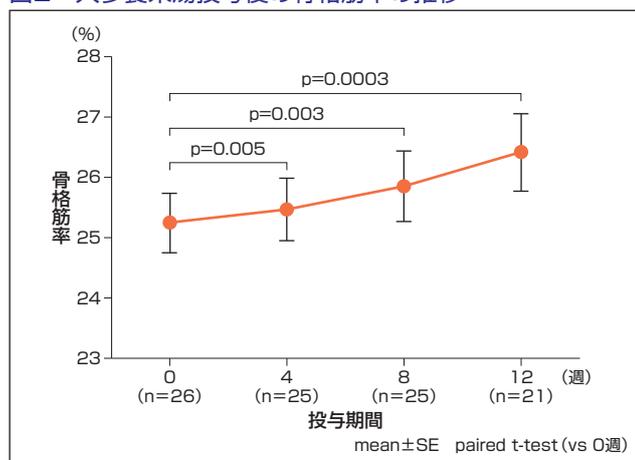
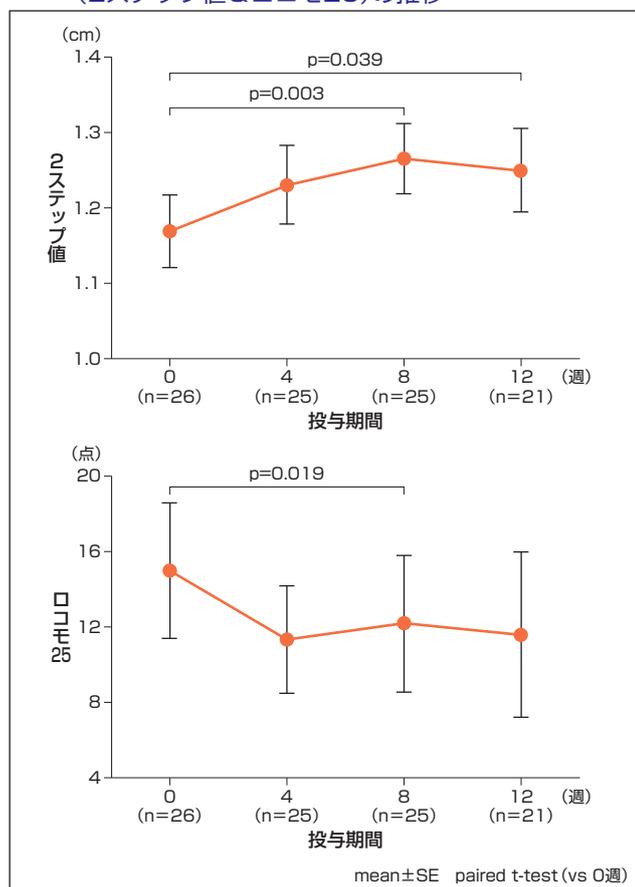


図3 人參養栄湯投与後のロコモ度テスト(2ステップ値&ロコモ25)の推移



腎機能に関するeGFRについては投与前異常値を示す症例も散見された。しかし、これらの大部分の症例に改善を認め、投与前後の群間で有意差を示した。また、血糖値の指標のHbA1cについても、3例で投与前値が異常高値を示したが、人參養栄湯投与後全例で改善し、正常値に復した。なお、血中コレステロールや中性脂肪の変化は認めなかった。

考察

骨格筋率低下を伴う体力低下または疲労倦怠を訴える患者に人參養栄湯を12週間投与することで、骨格筋率及びロコモ度テストでの有意な回復が認められた。ロコモ度テストの、2ステップテストは客観的に、ロコモ25は主観的に運動機能を評価していることから、体力低下・筋力低下の改善が示唆される。骨格筋率は経時的に増加を示したが、BMI及び体重減少あるいは骨格筋量増加は、傾向のみで有意な変化を認めなかった。骨格筋率増が量的増に繋がらなかった要因は、骨格筋率の増加症例では、それに相当する僅かな体重減少を伴っていたためで、今回の検討では体脂肪率は未測定だが、体脂肪量減少によるものと示唆された。すなわち、少なくとも12週間以内では骨格筋の量的というより質的な改善が体脂肪量の減少や運動能の改善に寄与していると推定された。なお、24週まで人參養栄湯の服薬を継続できた過半数以下の限られた症例では、骨格筋量としても有意な増加を観察している。

近年、通常は脂肪が蓄積されない肝臓、骨格筋などに脂肪が蓄積する「異所性脂肪」が慢性炎症を誘起して、これがインスリン抵抗性及びサルコペニアを増悪させ、メタボリックシンドロームや運動機能低下を進展させるとして注目を集めている³⁻⁵⁾。本研究では、骨格筋率低下を伴う体力低下のみを対象としたが、HbA1c高値例の改善や骨格筋インスリン抵抗性と有意に関連する因子とされる軽度肝機能異常(AST、LDH)⁴⁾の改善が見られ、人參養栄湯にインスリン抵抗性改善作用があることが示唆された。また、肝機能異常に加えて腎機能異常(eGFR)の改善も見られ、臓器炎症の抑制も示唆された。既に人參養栄湯には、肝臓、腎臓、肺臓でのTNF- α 、IL-6、誘導型一酸化窒素合成酵素抑制などを介する炎症抑制作用が有ることが報告されている⁶⁻⁸⁾。人參養栄湯による運動機能などの改善作用には、慢性炎症及びインスリン抵抗性の改善が関与しており、体脂肪全般の減少というよりは、骨格筋内脂

筋の減少による骨格筋の質の改善による可能性が高いと推定される。一方、運動能改善は比較的早期からその傾向が見られる。人參養榮湯には身体的症状改善作用に加えて、意欲低下の改善などの向精神作用を併せ持つことが報告されている⁹⁾。運動自体が骨格筋率を回復させることから意欲低下の改善作用も運動能改善に寄与している可能性が考えられる。しかし、人參養榮湯の作用機序を確認するには更なる検討が必要である。

おわりに

今回の検討対象は骨格筋率低下を伴う体力低下を示す患者を対象としたが、これらの患者はサルコペニア肥満の予備軍ともされる患者であり、早期の対応が望まれるにもかかわらず、明らかな疾患治療以外は運動療法など限られた選択肢しかないのが現状である。人參養榮湯は補益剤の代表処方の一つで、食欲の増進による体脂肪増の懸念も有ったが、今回の検討結果では、12週間以内の比較的短期間の治療でも骨格筋率及び運動能の明らかな改善が得られ、体脂肪増は認めなかった。骨格筋率低下は人參養榮湯適応の良い指標となり、このような患者の新たな治療の選択肢となり得ることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 向坂直哉: フレイルに対する人參養榮湯の臨床検討. phil漢方 65: 19-21, 2017
- 2) 公益社団法人日本整形外科学会/ロコモ チャレンジ! 推進協議会: ロコモティブシンドローム. ロコモパンフレット2013年度版5-10, 2013
- 3) Nishimoto S, et al.: Obesity-induced DNA released from adipocytes stimulates chronic adipose tissue inflammation and insulin resistance. Sci Adv 2: e1501332, 2016
- 4) Takeno K, et al.: Relation between insulin sensitivity and metabolic abnormalities in Japanese men with BMI of 23–25 kg/m². J Clin Endocrinol Metab 101: 3676-3684, 2016
- 5) Akima H, et al.: Relationship between quadriceps echo intensity and functional and morphological characteristics in older men and women. Arch Gerontol Geriatr 70: 105-111, 2017
- 6) Tanaka K, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin'yoeito) on nitric oxide-mediated lung injury in a mouse infected with murine cytomegalovirus. Int Immunopharmacol 6: 678-685, 2006
- 7) Kaibori M, et al.: Sorafenib alone versus a combination of sorafenib and ninjin'yoeito for the treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a retrospective study and pharmacological study in rats. J Trad Med 30: 221-228, 2013
- 8) Hsiao PJ, et al.: Use of traditional Chinese medicine (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang) against microinflammation in hemodialysis patients: An open-label trial. Complement Ther Med 23: 363-371, 2015
- 9) 尾崎 哲 ほか: 人參養榮湯の向精神作用 — 健脾剤と補血(補腎)剤による臨床効果 —. 日本東洋心身医学研究会誌 7: 80-88, 1992

【文献レビュー】

アトピー性皮膚炎モデルにおける 桜皮エキスの治療効果の検討

原著論文 Mayumi Nomoto : Pruni Cortex Extract Accelerates Wound Healing in a Mouse Model of Atopic Dermatitis. J Nutr Disorders Ther 7 : 220, 2017 : DOI : 10.4172/2161-0509.1000220

野本真由美スキンケアクリニック(新潟県) 野本 真由美

十味敗毒湯の皮膚への作用メカニズムにおいて桜皮の役割を知るために、アトピー性皮膚炎(AD)モデルマウスに桜皮エキスを投与し、ADの急性期にあたる1週後から慢性期にあたる4週後まで経時的に皮膚所見および病理組織像を観察した。皮膚所見では1週後から4週後にかけて桜皮投与群は無治療群と比較して、有意な皮膚炎スコアの低下が認められた。しかし1週後の病理組織では、無治療マウスに比べて、桜皮投与マウスでは、真皮の炎症細胞の減少傾向がみられず、線維芽細胞の増殖傾向がみられた。4週後においては、無治療マウスに比べて、桜皮投与マウスでは、真皮の炎症細胞の減少と線維芽細胞の減少がともにみられた。以上のことから、桜皮はAD急性期から真皮の線維芽細胞を増殖させることにより、創傷治癒機転を早めている可能性が示唆された。

Keywords 桜皮、アトピー性皮膚炎、線維芽細胞、炎症

はじめに

桜皮は、バラ科のヤマザクラまたはその他近縁植物の、通例、周皮を除いた樹皮を基原とする生薬である¹⁾。日本の民間薬として古来より解毒、鎮咳、湿疹などに用いられてきた²⁾。また尋常性痤瘡やADなど種々の皮膚疾患に応用されている漢方薬の十味敗毒湯にも配合されている³⁾。桜皮の薬理作用としては、抗菌作用、抗酸化作用、エストロゲン分泌促進作用、皮脂合成抑制作用、好中球抑制作用などが報告されており、さまざまな皮膚疾患への応用が期待される^{1, 4-7)}。

そのような中で、筆者らは以前に、桜皮のADに対する作用メカニズムを解明するために、ダニ抗原で感作させたADモデルマウスに桜皮エキス(1g/kg、経口)を2週間投与し、皮膚所見、病理組織の変化を評価した⁸⁾。その結果、無治療群と比べて桜皮投与群において、皮膚炎スコアの有意な改善、病理組織の炎症細胞の浸潤抑制が認められた(図1)。しかし、線維芽細胞に特異的な細胞表面マーカーであるTE7で免疫染色したところ、無治療群に比べて明らかな変化は認められなかった。桜皮投与2週後の外観写真および炎症細胞の浸潤を評価するために用いたヘマトキシリン・エオシン(HE)染色ではADの改善がみられたにもかかわらず、真皮の線維芽細胞には変化がみられなかったため、創傷治癒の過程に桜皮が何らかの影響を与えてい

るのではないかと考え、時間軸を焦点に、ADの急性期から慢性期まで経時的に病理組織を観察することとした。

実験方法

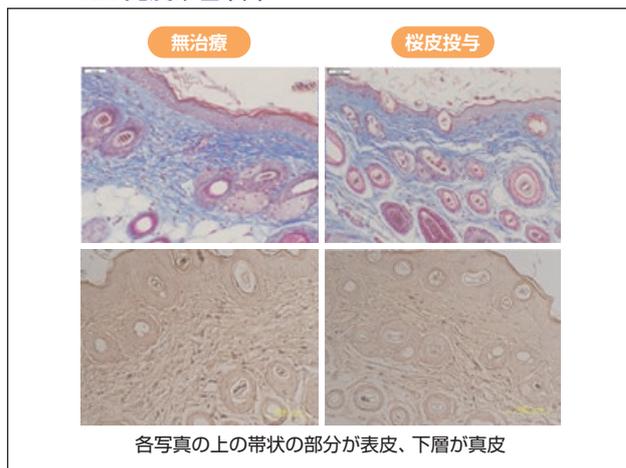
【桜皮エキスの抽出】

桜皮(1.5kg)を15Lの水に浸し、1時間煮沸後、遠心分離して残留物を除去した。その後抽出物を噴霧乾燥し、桜皮エキス(180g)とした。

【実験動物】

7週齢の雌性NC/Ngaマウスの上背部の毛を剃り、ドデ

図1 桜皮投与2週後の皮膚組織のHE染色(上)とTE7免疫染色(下)



シル硫酸ナトリウムを脱毛部位に塗布し、皮膚のバリア機能を障害した。3時間後、ダニクリーム(ビオスタAD:コナヒョウヒダニ由来成分)を同部位に塗布しAD様皮膚病変を誘導した。この処理は週に2度、2週間行った。その後、桜皮エキスを1g/kg/日で連日、4週間経口投与した。

NC/Ngaマウスを無処置群(正常)、ダニクリーム処理した無治療群(AD)と桜皮投与群(AD+桜皮)の3群にランダムに分けた。3群とも試験期間中(4週間)は水と餌を自由摂取させた。実験は動物実験ガイドラインに従って行われ、新潟薬科大学倫理委員会によって承認された。

【皮膚炎スコアの評価】

皮膚炎の程度は毎週観察し、面積と重症度からスコア化(0:症状なし、1:軽度の症状、2:中等度の症状、3:重度の症状)した。皮膚炎スコアは、紅斑/出血、浮腫、擦過/びらん、落屑/乾燥の合計スコアとして算出した。

【皮膚病理組織の評価】

マウスから摘出した皮膚組織にHE染色を行い、炎症細胞の浸潤を評価した。また残りの皮膚組織は、TE7による免疫染色を行い、線維芽細胞の発現を評価した。全ての皮膚組織の評価は盲検の方法で行った。

【統計解析】

データは平均±標準誤差で表し、両側t検定を用いて分析した。p<0.05を統計学的に有意とした。

結果

【皮膚炎スコア】

1週後から4週後にかけて桜皮投与群では無治療群と比較して、有意な皮膚炎スコアの低下が認められた(図2)。

【皮膚病理組織】

AD治療の急性期にあたる1週後では、無治療のマウス組織に比べて、桜皮を投与したマウス組織では、真皮の炎症細胞の減少が見られず、線維芽細胞の増殖がみられた(図3)。AD治療の慢性期にあたる4週後では、無治療のマウス組織に比べて、桜皮を投与したマウス組織では、真皮の炎症細胞および線維芽細胞の減少がみられた(図4)。

考察

線維芽細胞は結合組織を構成する細胞の1つで、コラーゲン・エラスチン・ヒアルロン酸といった真皮の成分を作り出したり^{9, 10)}、創傷治癒を促したりする働きがある¹¹⁾。

しかし、線維芽細胞は創傷治癒など皮膚の恒常性維持に関わる一方で、ADの病態に関わっていることも示唆されている。AD慢性病巣の真皮において線維芽細胞が増殖亢進していることや¹²⁾、表皮組織の構造的欠損を誘導するこ

図2 皮膚炎スコアの推移

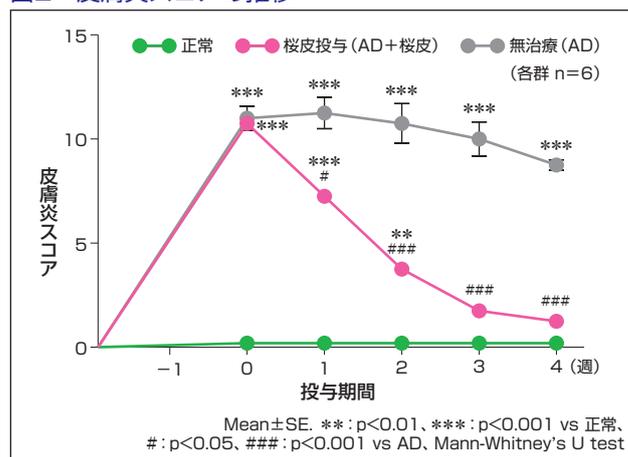


図3 桜皮投与1週後の皮膚組織のHE染色(上)とTE7免疫染色(下)

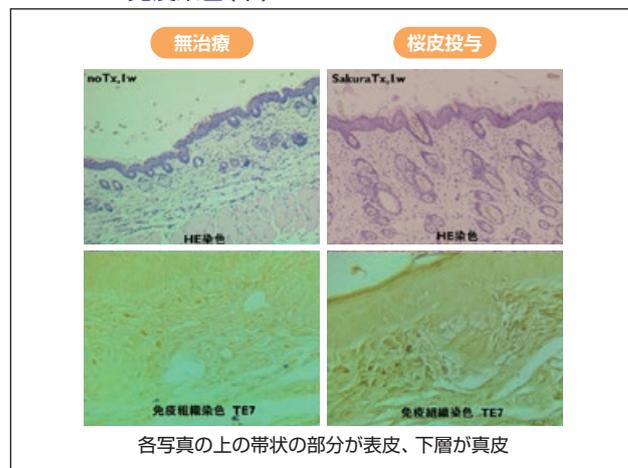
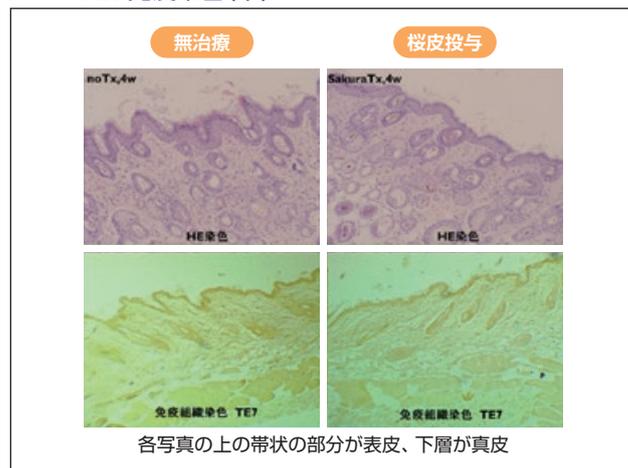


図4 桜皮投与4週後の皮膚組織のHE染色(上)とTE7免疫染色(下)



と¹³⁾が報告されている。これらのことから、線維芽細胞は創傷の急性期においては、真皮の成分を生成するなど治癒促進に働くものの、慢性期における異常増殖は、病態の治癒を遅らせる方向に働いていることが考えられる。

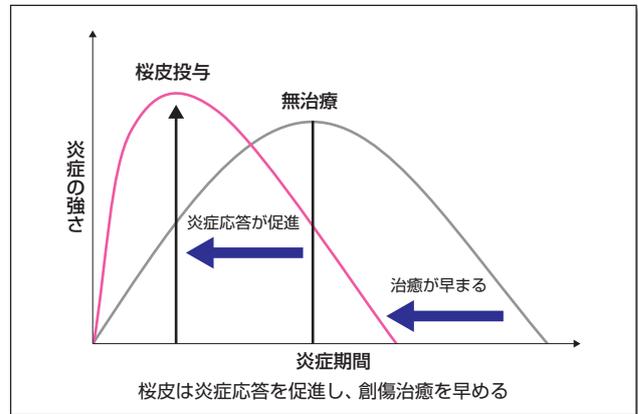
今回、ADマウスに桜皮エキスを投与したところ、ADの急性期にあたる1週後の病理組織で真皮の炎症細胞は減少せず、線維芽細胞が増殖していた。治癒を促進する鍵となる線維芽細胞が治療早期の1週目から増殖していたという結果は、桜皮が皮膚炎の治癒過程を早めている可能性があることを示唆する(図5)。この線維芽細胞の増殖には桜皮のもつエストロゲン分泌促進作用が関与している可能性がある。エストロゲンは線維芽細胞に存在するエストロゲン受容体(ER) β を介して線維芽細胞を活性化することが知られているが、桜皮は*in vitro*でER β への結合能を示し、皮膚線維芽細胞からのエストロゲン分泌を増加させることが報告されているためである¹⁾。

一方、ADの慢性期にあたる4週後においては、桜皮投与マウスでは、真皮の炎症細胞の減少だけでなく、線維芽細胞もほとんど見られなかった。桜皮の線維芽細胞増殖作用は、治癒が必要な急性期には働くものの、病態が改善した後は、それ以上の増殖作用は示さないものと考えられる。

このような現象は漢方薬を使用した臨床ではしばしば経験する。例えば、風邪に使われる葛根湯は、悪寒のある発熱時に飲むと解熱させるのではなく、むしろ発熱を促して治癒を促進することが知られている¹⁴⁾。臨床で経験するこのような漢方薬の治癒過程や今回の基礎データの結果から、漢方薬は何かを強く抑えたり、増やしたりするのではなく、生体が本来もっている創傷治癒機転を早めている可能性が高いと考えた。

以上のことから、桜皮はAD急性期における線維芽細胞増殖作用により、創傷治癒を早める働きがあることが示唆された。

図5 桜皮の推定機序



【参考文献】

- 1) 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
- 2) Yoshinari K, et al.: Flavanone xyloside and lignans from *Prunus jamasakura* bark. *Phytochem* 29: 1675-1678, 1990
- 3) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果－皮疹要素別の検討－. *皮膚の科学* 10: 34-40, 2011
- 4) 遠野弘美 ほか: 尋常性痤瘡治療における十味敗毒湯の桜皮配合の意義. *別冊BIO Clinica* 3: 124-131, 2014
- 5) 中西孝文 ほか: 十味敗毒湯における抗酸化能の解析. *漢方と最新治療* 20: 89-91, 2011
- 6) 篠原健志 ほか: 十味敗毒湯および桜皮の皮脂合成に対する作用. *医学と薬学* 73: 579-583, 2016
- 7) 千葉殖幹 ほか: *Propionibacterium acnes*に対する好中球の炎症応答に与える十味敗毒湯(桜皮配合)の効果. *医学と薬学* 73: 1265-1273, 2016
- 8) Watanabe K, et al.: *Pruni cortex* ameliorates skin inflammation possibly through HMGB1-NF κ B pathway in house dust mite induced atopic dermatitis NC/Nga transgenic mice. *J Clin Biochem Nutr* 56: 186-194, 2015
- 9) Bauer EA, et al.: Collagenase production by human skin fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 64: 232-240, 1975
- 10) Ohara H, et al.: Collagen-derived dipeptide, proline-hydroxyproline, stimulates cell proliferation and hyaluronic acid synthesis in cultured human dermal fibroblasts. *J Dermatol* 37: 330-338, 2010
- 11) 岸本三郎: 皮膚創傷治癒－そのメカニズムと治療－. *日皮会誌* 113: 1087-1093, 2003
- 12) 片山一朗: アトピー性皮膚炎とリモデリング. *臨床皮膚* 56: 39-42, 2002
- 13) Andreas B, et al.: Role of fibroblasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 131: 1547-1554, 2013
- 14) 村岡健一 ほか: 葛根湯製剤の作用機序の薬理学的検討－イヌによる体温上昇と免疫能活性について－. *J Trad Med* 20: 30-37, 2003

中心性漿液性脈絡網膜症に対する柴苓湯の症例報告

医療法人社団済安堂 西葛西・井上眼科病院（東京都） 芹沢 聡志

中心性漿液性脈絡網膜症（以下、CSC）は、壮年男性に好発し、主に片眼性に黄斑部に限局性の漿液性網膜剥離を生じる疾患であり、変視症や小視症などの自覚症状を呈する。数ヵ月で自然軽快する症例も多いが、再発・遷延する症例もある。症例によってはレーザー光凝固（以下、PC）または光線力学療法（以下、PDT）が奏效することがあるが、薬物治療として有効性が確立されたものはない。今回、補助療法としてCSCに対し柴苓湯を投与した症例を報告する。

Keywords 柴苓湯、中心性漿液性脈絡網膜症、網膜下液、眼科

はじめに

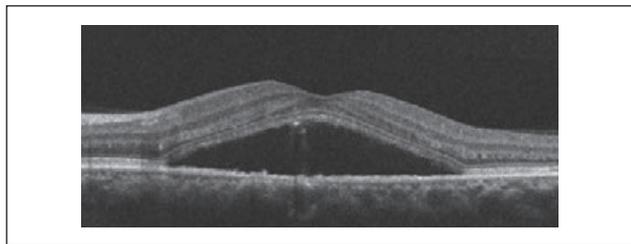
CSCは、黄斑部に限局性の漿液性網膜剥離を生じる疾患であり、多くは数ヵ月で自然軽快する予後良好な疾患である。しかし、CSCが長期に遷延または再発すると、黄斑部の網膜色素上皮（以下、RPE）が萎縮性に变化し、不可逆的な視力低下をもたらす。

柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合剤であり、内因性副腎皮質ステロイド分泌促進作用^{1, 2)}や水分代謝調節作用³⁾を有し、糖尿病網膜症や網膜静脈分枝閉塞症の黄斑浮腫に対して使用し効果を得た報告もある^{4, 5)}。今回、CSCに対し柴苓湯を投与した症例を提示して報告する。

症例1 42歳 男性

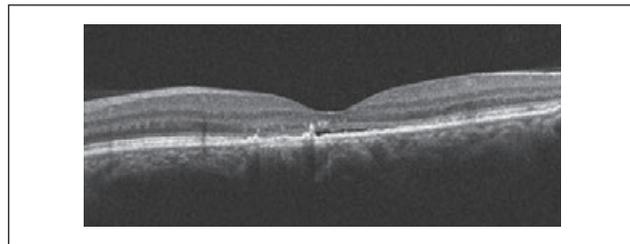
X年12月、1ヵ月前から左眼に水玉が見えるという主訴で受診。左眼の初診時矯正視力は1.0で、光干渉断層計（以下、OCT）の所見では黄斑部に網膜下液を認め、中心窩網膜厚（以下、CMT）563 μ m、黄斑体積（以下、MT）12.3mm³であり、左眼のCSCと診断。クラシエ柴苓湯エキス細粒（KB-114、8.1g/日・分2：以下、柴苓湯）の服用を開始した（図1）。X+1年1月、左眼の矯正視力は0.9で、CMT 397 μ m、MT 12.4mm³、X+1年3月、左眼の矯正視力は1.0で、CMT 236 μ m、MT 10.6mm³と推移し、

図1 症例1 X年12月 柴苓湯投与前



網膜下液は減少した。X+1年5月、左眼の矯正視力は0.8で、CMT 211 μ m、MT 10.2mm³となり、網膜下液は消退した（図2）。X+1年12月現在、再発は認められていない。

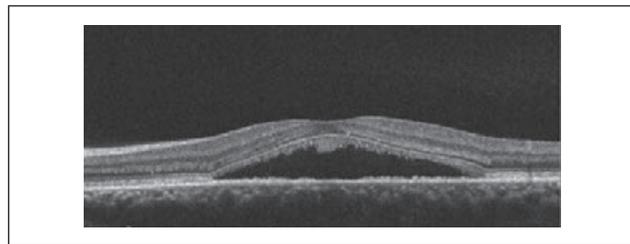
図2 症例1 X+1年5月 柴苓湯投与5ヵ月後



症例2 45歳 男性

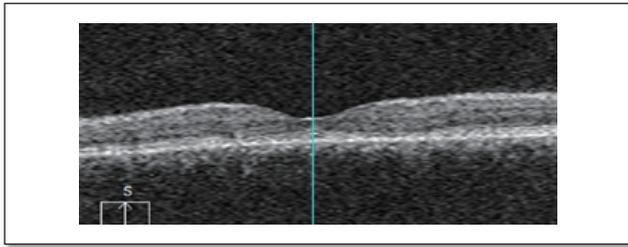
X年10月、中心の見えづらさを主訴とし、近医眼科にてCSCを指摘され、紹介受診。左眼の初診時矯正視力は1.2で、OCTの所見では、黄斑部に網膜下液を認め、CMT 396 μ m、MT 9.8mm³であり、左眼のCSCと診断。蛍光眼底造影（以下、FAG）では漏出点は黄斑近傍にあり、PC適応外であることから、柴苓湯の服用を開始した（図3）。X年11月、左眼の矯正視力は1.0で、CMT 386 μ m、MT 11.0mm³、X+1年1月、左眼の矯正視力は1.2で、網膜下液は減少し、CMT 205 μ m、MT 9.2mm³と推移した。X+1年4月、左眼の矯正視力は1.2で、CMT 175 μ m、

図3 症例2 X年10月 柴苓湯投与前



MT 8.9mm³となり、網膜下液は消退した(図4)。X+1年12月現在、再発は認められていない。

図4 症例2 X+1年4月 柴苓湯投与6ヵ月後



症例3 67歳 女性

X年11月、数ヵ月前からの左眼の視力低下と中心の見えづらさを訴え受診。左眼の初診時矯正視力は0.8で、OCTの所見では網膜下液を認め、CMT 477μm、MT 11.9mm³であり、左眼のCSCと診断。FAGでは漏出点は黄斑近傍にあり、PC適応外であることから、柴苓湯の服用を開始した(図5)。X+1年3月、左眼の矯正視力は0.8で、CMT 308μm、MT 11.8mm³となり、X+1年5月、左眼の矯正視力は1.0で、CMT 231μm、MT 10.3mm³となり、網膜下液は消退した(図6)。X+1年12月現在、再発は認められていない。

図5 症例3 X年11月 柴苓湯投与前

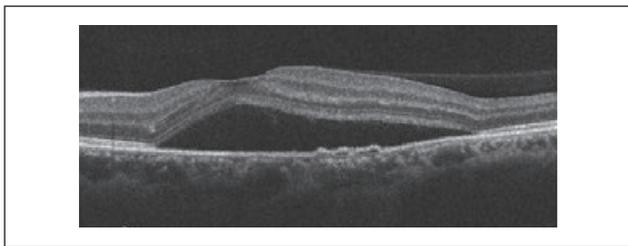
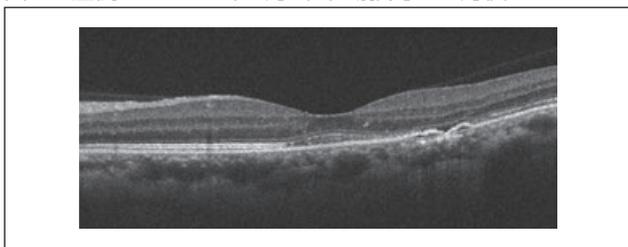


図6 症例3 X+1年5月 柴苓湯投与6ヵ月後



考 察

CSC発症のメカニズムとして、以前はRPEに存在する外側血液網膜柵の異常とされていた。しかし現在では、画像検査技術の発達により、病因の主体は、RPEではなくその外側の脈絡膜外層構造、さらにその外側のLoculation of fluid⁶⁾、またはPachychoroid⁷⁾という新しい概念が考えられるようになった。また、CSC発症の危険因子として、A型気質、ステロイド治療、睡眠障害、ピロリ菌感染、精神疾患治療薬の使用、高血圧等が報告されている⁸⁾。

CSCが再発または遷延する場合には、黄斑部にRPEの萎縮を伴い視力低下を来す。CSCの治療としては、病変部がFAGで局所性に認められ、かつ無血管野外にある症例に関しては、PCが適応となる。本邦では保険適応外であるがPDTの有効性を示す報告も多い⁹⁾。また近年では病変部が中心窩近傍であっても網膜に対するレーザーの侵襲を抑えた閾値下凝固¹⁰⁾や選択的光凝固¹¹⁾の有効性を示す報告もある。

CSCの内服治療としては、現在までに有効性が証明されている治療はない。しかし、補助療法として臨床的にカリジノゲナーゼ製剤等が処方されることがある。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤であり、12の生薬からなる漢方薬で、内因性副腎皮質ステロイド分泌促進作用¹⁾、²⁾や水分代謝調節作用³⁾、線維芽細胞増殖抑制作用¹²⁾などの薬理作用が報告されている。浮腫については、妊娠中毒症に伴う浮腫に対して有効であることが報告されている¹³⁾。眼科領域においてもこの作用を期待して、糖尿病網膜症の黄斑浮腫や網膜静脈分枝閉塞症に合併する黄斑浮腫に対し臨床応用した報告がある^{4, 5)}。

今回、CSCに対し柴苓湯を投与した症例で網膜下液の消退がみられた。現在までにCSCに対する柴苓湯の治療効果や奏効機序に関する報告は少ないが、CSCに対する補助療法の選択肢の1つとして、今後のさらなる解明が期待される。

【参考文献】

- 1) 中野頼子 ほか: 柴苓湯によるヒト視床下部-下垂体-副腎系への影響。ホルモンと臨床 41: 725-727, 1993
- 2) Nakano Y, et al.: saireito (a chinese herbal drug) -stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor. Neuroscience Letters 160: 93-95, 1993
- 3) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利水作用。和漢医薬学会誌 10: 204-209, 1993
- 4) 横内裕敬: 著効例からみた柴苓湯の長期投与での可能性。phil漢方 36: 12-13, 2014
- 5) 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
- 6) Spaide RF, et al.: Loculation of Fluid in the Posterior Choroid in Eyes With Central Serous Chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 160: 1211-1216, 2015
- 7) Warrow DJ, et al.: Pachychoroid pigment epitheliopathy: Retina 33: 1659-1672, 2013
- 8) Liu B, et al.: RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY: A Systematic Review and Meta-Analysis. Retina 36: 9-19, 2016
- 9) Yannuzzi LA, et al.: Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study 2003. Retina 32: 288-298, 2012
- 10) Roisman L, et al.: Micropulse diode laser treatment for chronic central serous chorioretinopathy: a randomized pilot trial. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina 44: 465-470, 2013
- 11) Elsner H, et al.: Selective retina therapy in patients with central serous chorioretinopathy. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 244: 1638-1645, 2006
- 12) 田代真一: 柴胡剤の抗炎症作用。実地医家のためのTHE KAMPO 7: 22-25, 2000
- 13) 吉田至誠 ほか: 妊娠中毒症における漢方療法 -柴苓湯の長期投薬効果について-。産婦人科の世界 43: 957-963, 1991

NK細胞活性高値不妊症患者への柴苓湯の有効性の検討

医療法人雄社会よしだレディースクリニック内科・小児科（広島県） 吉田 壮一

妊娠の成立、維持機構において、黄体期から妊娠初期に増加する子宮NK細胞の適切な活性調節は重要であると考えられている。また、NK細胞の機能異常は、着床障害による不妊、あるいは流産や不育症の原因となることが報告されている。NK細胞活性高値の体外受精反復不成功例、反復・習慣流産症例への柴苓湯の投与により免疫の正常化を図り継続妊娠にいたった症例を提示する。

Keywords 柴苓湯、NK細胞活性高値不妊症、不育症、着床不全

はじめに

子宮NK細胞は黄体期から妊娠初期に増加し、その活性が適切に調節されることが、妊娠の成立、維持機構において重要であると考えられている。一方、NK細胞の機能異常は着床障害による不妊、あるいは流産、不育症の原因となることが報告されている¹⁾。当院では、NK細胞活性高値の体外受精反復不成功例、反復・習慣流産症例に柴苓湯を投与し、免疫の正常化を図る試みを行っている。加療により継続妊娠にいたった症例を提示する。

対象と方法

同意の得られた、体外受精反復不成功例（Gardner分類3BB以上の胚を2回以上移植するも妊娠にいたらなかった症例）と反復・習慣流産症例でNK細胞活性を測定した。42%以上の高値であった症例に、クラシエ柴苓湯エキス細粒（KB-114、8.1g/日、分2）とプレドニゾロン（プレドニン®、5～10mg/日、分1～2）の投与を行った。

結果

対象となった3例の柴苓湯投与前後におけるNK細胞活性値の推移を表にまとめた。

症例1 38歳

【主 訴】 挙児希望

【既往歴・合併症】 橋本病（レボチロキシンナトリウム水和物：チラーヂン®S錠25μg/日内服）、左卵巣チョコレート嚢胞、右卵管周囲癒着の疑い

【経過】 他院にてタイミング指導、人工授精を行うも妊娠にいたらずX年7月当院受診。上記処方では甲状腺機能は

正常化しており、その他ホルモン検査は異常なかった。超音波検査、子宮卵管造影で上記を認めた。同年11月より採卵2回、新鮮胚移植1回および凍結融解胚移植を2回施行するも妊娠にいたらなかった。翌年11月NK細胞活性が54.0%であったため、柴苓湯、プレドニン®の内服を開始した。1.5ヵ月後の再検査では29.3%と正常化していた。内服を継続し、ホルモン補充周期で凍結融解胚盤胞移植を行い妊娠、分娩にいたった。

症例2 26歳

【主 訴】 挙児希望、反復流産

【既往歴・合併症】 4ヵ月前、稽留流産のため流産手術、橋本病（チラーヂン®S錠25μg/日内服）

【経過】 X年12月、挙児希望のため当院受診。甲状腺機能検査で抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体陽性、TSH高値のため橋本病と診断、上記処方を行い甲状腺機能は正常化した。その他のホルモンに異常はみられなかった。子宮卵管造影で、双角子宮を認めたが、両側卵管の疎通性は良好であった。

男性要因もあり、人工授精を8周期施行するも妊娠にいたらなかった。翌年6月1回目の体外受精、新鮮胚移植を行い、妊娠にいたるも稽留流産となり流産手術を行った。反復流産のため絨毛染色体検査を行ったところ正常核型（46, XY）であったため流産原因を精査した。ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピンIgG、IgM、β2GPI複合体はいずれも陰性、プロテインS、プロテインCを含む血液凝固検査も正常であった。NK細胞活性が63.9%と

表 柴苓湯投与前後のNK細胞活性値

	投与前	投与後	投与期間
症例1	54.0%	29.3%	1.5ヵ月
症例2	63.9%	48.0%	2ヵ月
症例3	44.3%	37.8%	2ヵ月
		16.0%	3年8ヵ月

高値のため、柴苓湯とプレドニン®の内服を行い、NK細胞活性が48.0%にまで低下、ホルモン補充周期での凍結融解胚盤胞移植で妊娠継続、分娩にいたった。

症例3 39歳

【主 訴】 挙児希望、習慣流産

【既往歴・合併症】 高プロラクチン血症、黄体機能不全、潜在性甲状腺機能低下症

【経 過】 X年6月、挙児希望のため受診。高プロラクチン血症、抗甲状腺抗体は陰性であったがTSH高値のため潜在性甲状腺機能低下症の診断でカベルゴリン(カバサー®0.25mg、週1回)、チラーチン®S錠25~100 μ g/日で加療を行った。タイミング指導で2回化学流産がみられ、黄体ホルモン製剤並びにヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCG)注射による黄体ホルモン補充を行うも2回流産した。

反復流産となるため、流産手術、絨毛染色体検査を行った。結果は46, XXで母体細胞混入の可能性も考えられたため他の流産原因を検査した。ループスアンチコアグラント、抗カルジオリピンIgG、IgM、 β 2GPI複合体はいずれも陰性、プロテインS、プロテインCを含む血液凝固系に異常はみられなかった。NK細胞活性が44.3%と軽度高値であったため柴苓湯を処方した。X+2年1月NK細胞活性は37.8%に正常化した。柴苓湯内服を継続し5月に子宮内に胎嚢を認めるも11mmで発育停止、待機的に胎嚢排出を待った(3回目流産)。6月の検査でNK細胞活性が52.9%に再上昇していたため、柴苓湯とプレドニンを併用し引き続きタイミング指導を行った。9月に再度妊娠が確認されたが、胎嚢は28mmで発育停止、胎児心拍も確認できず流産手術、絨毛染色体検査を行った(4回目流産)。結果は47, XY, +16(16トリソミー)で胎児要因であったため同処方続けた。X+3年11月に妊娠成立するも13mmで胎嚢の発育は停止した(5回目流産)。流産手術、絨毛染色体検査を行い、46, XXの結果であったため流産原因を再検索したが異常はみられず、NK細胞活性も30.0%に正常化していた。X+4年4月に妊娠を確認したが、CRL: 14.6mmで胎児心拍停止した(6回目流産)。流産手術、絨毛染色体検査の結果は47, XY, +14(14トリソミー)であった。7月に行ったNK細胞活性検査で16.0%まで低下していたため、柴苓湯、プレドニン®を中止し、当帰芍薬散に変更した。その後8月に妊娠反応陽性となり妊娠8週まで黄体ホルモン補充、当帰芍薬散の内服を行った。現在、妊娠17週で妊娠継続中である。

考 察

今回、NK細胞活性高値の不妊症患者に対して柴苓湯を

投与し、2例についてはNK細胞活性の低下が認められ、妊娠が成立した。残る1例は柴苓湯を投与するも胎児要因で2回流産し、1回は原因不明であったことから、NK細胞活性の著明な低下を確認後、当帰芍薬散に変更して経過を観察中である。

柴苓湯の不育症への有効性については広く認知されており、多数の報告がなされている。柴苓湯にはTh1/Th2サイトカインバランス調整作用があり、これにより自己抗体価が減少すると報告されている²⁾。これを受けて小嶋は自己免疫異常による着床障害に対する柴苓湯の有効性を検討し、柴苓湯投与により自己抗体価の有意な減少およびホルモン値やLIF(Leukemia Inhibitory Factor)の有意な上昇、子宮内膜組織の状態改善を報告している^{3), 4)}。一方、同種免疫異常に対しては假野が $\gamma\delta$ T細胞に注目して検討を行い、症例数は少ないものの、V δ 1/V δ 2が生児獲得例で流産例よりハイレベルに維持されることを明らかにしたが、NK細胞活性は確認していない⁵⁾。今回確認できたNK細胞活性の低下に対しては柴苓湯のもつステロイド様作用が寄与したと考えられる。また、構成生薬の柴胡には抗ストレス作用があることから、長引く不育症治療で生じたストレスを緩和したことで女性ホルモンが十分に分泌されて効果が高まった可能性も考えられる。

NK細胞活性高値例に対してはイントラリピッド療法やステロイド療法、ピシバニール療法などが行われるが、漢方薬の当帰芍薬散や加味逍遙散もNK細胞活性高値の患者に有効であることが報告されている⁶⁾。また、当帰芍薬散は自己免疫異常および同種免疫異常に対しては臨床的に有効ではないが⁷⁾、流産抑制作用があるとの報告もあり⁸⁾、これらの漢方処方を使い分けることで不育症治療に貢献できると考えられる。

【参考文献】

- 1) 平成20~22年度厚生労働科学研究費補助金(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)総合研究報告書、分担課題: 本邦における不育症のリスク因子とその予後に関する研究
- 2) Fujii T, et al.: Theoretical basis for herbal medicines, Tokishakuyaku-san and Sairei-to, in the treatment of autoimmunity-related recurrent abortion by correcting T helper-1/T helper-2 balance. Am J Reprod. Immunol. 44: 342-346, 2000
- 3) 小嶋 清: 自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性. phil漢方 60: 28-30, 2016
- 4) 小嶋 清: 自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性—流産防止効果と染色体分析—. phil漢方 63: 19-21, 2017
- 5) 假野隆司: 不妊症と不育症を対象とした随証療法と病名療法の適応に関する西洋医学的論考. 日東医誌 58: 24-29, 2007
- 6) 米澤理可 ほか: 末梢血NK活性高値を示す不育症・習慣流産患者に対する漢方療法併用の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 29: 81-85, 2012
- 7) 假野隆司 ほか: 当帰芍薬散は免疫不育症に臨床的に有効か?. 日東医誌 59: 273-277, 2008
- 8) 藤井達也 ほか: 流産と漢方—免疫学的視点からのアプローチ. 産婦人科漢方研究のあゆみ 34: 20-23, 2017

【文献レビュー】

耳管開放症に対する加味帰脾湯の可能性

原著論文 石川 滋：耳管開放症に対する薬物療法の試み—加味帰脾湯の使用経験—。耳鼻臨床 87；1337～1347，1994

金沢市立病院 耳鼻咽喉科 (石川県) 石川 滋

耳管開放症の治療法には手術と薬物療法があるが、手術は広く安全に行える治療法ではなく、また薬物療法については十分な効果が得られていない。そこで、本症の薬物療法における加味帰脾湯の可能性を検討したところ、自覚症状の改善率は75.8%、他覚所見では鼓膜の病的運動の軽快以上が70.8%に認められた。加味帰脾湯の副作用は3例に認められたが、いずれも重篤なものではなかった。

以上の結果から、加味帰脾湯は耳管開放症の薬物療法として使用し得る可能性が示唆された。

Keywords 耳管開放症、加味帰脾湯、耳閉感、自声強調、インピーダンスオーディオメータ

はじめに

耳管開放症は、耳管周囲の軟部組織や筋群の萎縮、その筋を支配する神経病変、頭頸部の自律神経異常などによって耳管が開放されたままの状態となり、耳閉感や自声強調を引き起こす疾患である。本症の治療法には手術および薬物療法がある。しかし、手術については術後に滲出性中耳炎を起こすこともあるため耳鼻咽喉科外来で比較的安全に行うことができる治療ではない。薬物療法については、鎮静剤の内服が行われることもあるが、その効果は十分ではない。

そこで著者は、本症によって起こる耳閉感が、頭部が下になるような体位をとることで軽快することに着目し、多彩な作用を有する漢方製剤の中から、末梢への血流を増加させ抗ストレス作用も有するとされる加味帰脾湯について、本症の治療に対する可能性を検討したので報告する。

対象および方法

1993年2月から12月までに当科外来を受診し、表1の診断基準で耳管開放症と診断した88例を対象に、カネボウ(クラシエ)加味帰脾湯エキス細粒(EK-49)を1回1包(2.5g)、1日3回毎食前に投与した。投与期間は原則として1週間としたが、症状の改善が認められない場合は最長2週間、追加投与した。併用薬は使用せず、併用療法は行わなかった。

観察項目は、自覚症状(耳閉感、自声強調をGrade 0～3の4段階で判定)、体位による症状の変化、罹病期間、体重減少、基礎疾患、副作用とし、可能な症例ではインピーダンスオーディオメータによる評価を行った。

結果

患者背景

対象患者88例の背景を表2に示す。

自覚症状の改善度

受診日以降来院せず経過不明の21例、嘔吐のため加味帰脾湯を内服できなかった1例(計22例)を除く66例で評価した。効果判定は、改善(自覚症状が消失した場合：→Grade 0)、やや改善(自覚症状の程度が軽くなった場合：Grade 3→2、1、Grade 2→1)、不変、悪化の4段階で評価した。自覚症状改善度は、改善 36例(54.5%)、やや改善 14例(21.2%)、不変 16例(24.2%)であり、やや改善以上が50例(75.8%)であった(図1)。

表1 耳管開放症の診断基準

1	耳閉感や自声強調があり、自覚的に難聴を認めない。
2	視診上、鼓膜穿孔、鼓膜の内陥、鼓室内の液の貯留が認められない。
3	オーディオグラムで病的難聴を認めず、ABギャップが認められない。
4	ティンパノグラムがA型を示す。
5	耳管通気により症状が改善されないか、増悪する。

表2 患者背景 —加味帰脾湯投与症例 88例—

年齢	51.0±16.2歳(15～86歳)
性別	男性：30例、女性：58例
患側	右側：31例、左側：30例、両側：27例
重症度	Grade 1：30例、Grade 2：57例、Grade 3：1例
体位による変化あり	65例
罹病期間(75例)	149.6±518.1日(1日～10年)
体重減少あり	13例(1～6kg)
基礎疾患あり	13例(鼻アレルギー、血管運動性鼻炎、高血圧、原田氏病、RA、頸椎疾患、糖尿病、喘息、良性発作性頭位眩暈、悪性リンパ腫)

他覚所見の改善度

加味帰脾湯投与開始時と終了時にインピーダンスオージオメータを用いて鼓膜の病的運動の変化を確認できた24例で評価した。過呼吸時の病的な鼓膜の運動の消失は8例(33.3%)、軽快は9例(37.5%)に認められ、軽快以上は17例(70.8%)であった(図2)。

長期経過、再発の有無

自覚症状の改善・軽快が認められた50例中、3ヵ月以上の経過を観察できた症例は15例(改善 9例、やや改善 6例)であった。改善例は3~9ヵ月間症状は消失しており、やや改善6例中4例は内服開始2週間~1ヵ月の間に症状は消失し、2~4ヵ月間は効果が持続していた。やや改善のうち1例は、やや改善した状態が4ヵ月間持続した。

やや改善の1例で内服開始2ヵ月後に再発した。イブジラストの7日間投与でも症状の改善は認められず、加味帰

図1 自覚症状改善度(66例で評価)

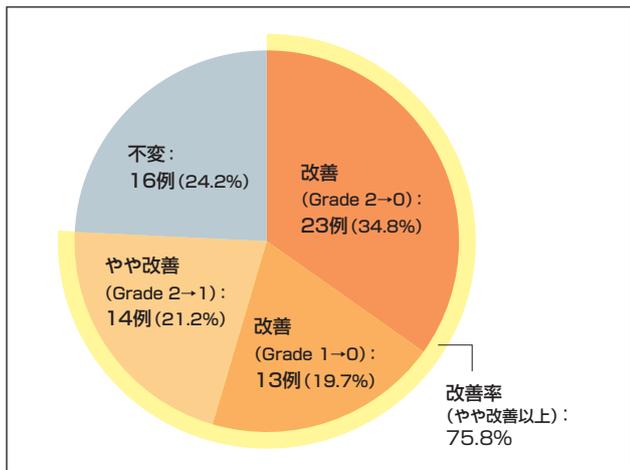
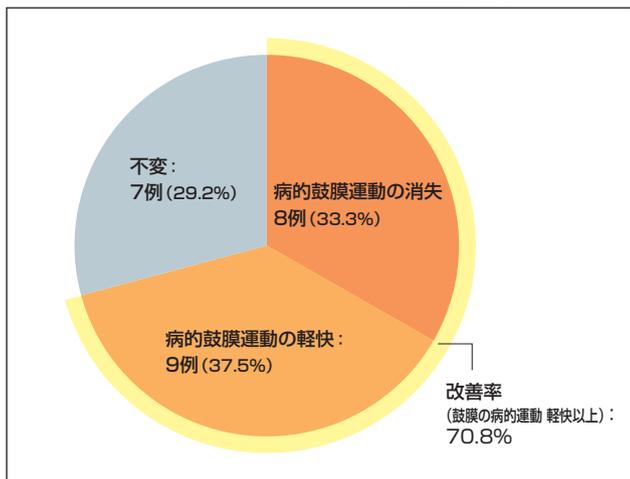


図2 他覚所見改善度

—インピーダンスオージオメータによる評価(24例)—



脾湯を再投与したところ、1週間の内服で症状の消失を認めた。

安全度

加味帰脾湯の副作用を3例(4.5%)に認めた。内服後のふらつき、上半身の痒痒感、尿量減少が各1例であった。耳管狭窄症または滲出性中耳炎に移行した症例はなかった。

考察

耳管開放症の治療に加味帰脾湯を使用するきっかけとなったのは、体位変換により本症の症状が消失することに着目し、末梢への血行を増加させる薬剤が治療薬剤になり得るとの仮説に基づき、本症に加味帰脾湯を処方したところ3日後に症状の消失を認めた経験である。加味帰脾湯は、帰脾湯(人參、白朮、茯苓、黄耆、当歸、遠志、酸棗仁、竜眼肉、甘草、木香、大棗、生姜)と柴胡、山梔子の合剤だが、本症に有効な薬理作用を有する可能性のある成分として、白朮(末梢血管拡張作用)、当歸(血管拡張作用)、人參、柴胡(脂質代謝促進作用)、甘草(ステロイドホルモン様作用、脂質代謝促進作用)、酸棗仁(中枢抑制作用、鎮静作用、静穏作用)と考えられる。

今回の検討では、加味帰脾湯による本症の自覚症状改善率が75.8%、過呼吸時の病的な鼓膜の運動の消失・軽快が70.8%であり、本症の治療薬としての可能性が示唆された。本症の自然経過やプラセボ効果による治癒の可能性も否定できないため、今後は二重盲検法による検討が必要と考えられる。

まとめ

耳管開放症患者88例(評価対象 66例)を対象にカネボウ(クラシエ)加味帰脾湯エキス細粒(EK-49)を投与したところ、自覚症状の改善率は75.8%、他覚所見では病的鼓膜運動の消失・軽快が70.8%であった。また、本剤による副作用は3件に認められたがいずれも重篤なものではなかった。

加味帰脾湯は、耳管開放症の薬物治療として使用しうる可能性が示唆された。

[本稿は原著論文を、著者の許諾を得て本誌掲載用に編集したものです。]

夕方に症状が悪化する不安抑うつ・自律神経失調状態に対する補剤使用の勧め

さくらストレスケアクリニック(岡山県) 原田 智子

不安抑うつ・自律神経失調状態に対する安易な抗不安薬の使用は慎みたい。誰でも、余裕がなくなると過敏になる傾向がある。「夕方悪化」という症状の日内変動に着目すると、エネルギー不足の存在がつかみやすく、補剤での対応で、ゆとりを回復し過敏さを軽減できるケースは少なくない。

Keywords 不安抑うつ、自律神経失調状態、補中益気湯、加味帰脾湯

はじめに

不安抑うつ・自律神経失調状態に対して、抗不安薬やうつ薬の使用は一般的だが、依存性やふらつき、倦怠感その他の副作用を考慮すると、上記薬剤の安易な処方控えたい。不安抑うつ・自律神経失調状態がどのような時に生じるのか、改めて少し考えていただきたい。誰でも、余裕がなくなると過敏になる傾向がある。症状の日内変動に注目し、「夕方悪化」という状態をエネルギー不足と捉え、補剤で対応することの可能性について症例を紹介しながら提示したい(使用処方は必ずしも最適とはいえないが、今回は「エネルギー補充」の意図を強調したい旨を御了承いただきたい)。

症例1 86歳 女性

【主 訴】 不安、パニック

【現病歴】 X-6年7月、熱中症後に過呼吸が持続し、精神科でパニック障害との診断。フルボキサミンマレイン酸塩75mg+ロラゼパム1mgで安定し、その後X-3年にフルボキサミンを中止(ロラゼパムは継続)。X年6月、胆嚢炎で入院、胆嚢を摘出。退院後、8月下旬より過呼吸を繰り返し、ヒドロキシジンパモ酸塩25mg頓服、フルボキサミン25mgを再開。連日、特に夕方に過呼吸にいたり、頓服薬で治まる。X年9月、精神科再紹介。

【現 症】 身長：140cm、体重：44kg、BMI：22。表情はよく比較的元気な印象、午後から不調。睡眠：薬で眠る。食欲：退院後はお粥、今はご飯。

【診立て】 体力低下に伴う気力低下

→ 補中益気湯5g/2×(朝食前・15時頃)

【経 過】 3週後の再診時には調子はよく、活動性も十分に回復。以後、頓服の使用をお勧めした。

症例2 68歳 女性

【主 訴】 めまい、イライラ、食欲不振。

【現病歴】 数年前から季節の変わり目や夏に調子を崩す。X年7月頃から、めまいや倦怠感などが出現。8月、めまい、食事摂取不良を主訴に救急受診後、一般内科へ入院。家庭のストレスが多いとのことで入院翌日精神科紹介。

【現 症】 身長：162cm、体重：49kg、BMI：18。表情はまずまず豊か。睡眠：5~6時間。イライラ、家族への不満の訴えがある。

【診立て】 気を遣う生活環境で、夏ばてもありエネルギー低下。神経過敏となり徐々にイライラも出現。

→ 補中益気湯5g/2×(朝・昼食前)+抑肝散2.5g/1×(夕食前)。

【経 過】 翌日には、食事摂取は改善、自発的に院内散歩。3日後退院。1ヵ月後も安定経過。

症例3 47歳 男性

【主 訴】 突然の緊張

【現病歴】 薬剤師として病院勤務からドラッグストアのオーナーとなり仕事量が増加。誘因不明だが、連日昼過ぎから突然緊張し表情がこわばる。休日でも若干生じる。手持ちのエチゾラムで対応するが使用量が増えている。

【現 症】 睡眠：熟睡感あり、とれている。食後の眠気あり。

【診立て】 午後の不調、休日も同様でストレス反応というよりはエネルギー不足が考えやすい。

→ 補中益気湯5g/2×(朝・昼食前)+エチゾラム頓服(希望にて。やや依存傾向がうかがわれ、注意を促す)。筋肉の緊張・こわばりを目標に抑肝散2.5g頓服も提案。

【経 過】 徐々に気にならない日が増え、2週間でエチゾラムの使用頻度は1/3以下に。抑肝散は効果不明とのことで継続希望なし。

症例4 84歳 女性

【主 訴】 不安・不眠

【現病歴】 末期の開放隅角緑内障、X年4月に4度目の手術。入院前より幻視や睡眠障害出現。術後経過は良好だが、今後の視野狭窄進行の可能性の説明あり。退院後に不安が増強、6月に精神科紹介。

【現 症】 身長：151cm、体重：51kg、BMI：22。「心配で心配で」と表情は冴えず、訴えにやや執拗さあり。特に夕方から心細さ、不安が強くなり、睡眠は取れなくなりつつある。

【診立て】 不安抑うつ状態、夕方悪化はエネルギー不足もあり補剤から

→ 加味帰脾湯5g/2×(夕食前・必要時)

【経 過】 2週後には睡眠が改善し表情は穏やか、残薬もあり。6週後には夕食前の服薬は頓服程度(補中益気湯証の疲労倦怠に、健忘・不眠・多夢・不安・繊細慮のある場合には帰脾湯、さらにイライラ・ほてり・のぼせ等があれば加味帰脾湯とする。「和漢薬方意辞典」も参考に)。

症例5 75歳 女性

【主 訴】 不安・動悸

【現病歴】 X年3月に孫の世話や娘の入院など心身の負担が重なり、体調を崩す。5月に精神科を受診し、うつ病と診断されミルタザピン15mgで加療開始。処方漸増、徐々に安定傾向も、夕方から不安・寂しさが増強し一人で過ごせず。10月末に紹介初診(ミルタザピン15mg 2.5錠/1×眠前)。

【現 症】 身長：156cm、体重：50kg、BMI：20。睡眠：7時間。口渇・便秘(副作用)あり。

【診立て】 不安抑うつは夕方に増強

→ 加味帰脾湯5g/2×(夕食前、不安時または眠前追加)。

【経 過】 2週後に不安は軽減し、一人で過ごせるようになる。やや火照りあり。元来は活動性のある方であり、加味帰脾湯を半減、加味逍遙散2.5gを追加。初診5週後にはほぼ安定し、通院都合でかかりつけへ。

考 察

気力低下は、当然体力低下に伴うことが多く、もともと余力の少ない高齢者やストレスフルな方、体力虚弱な方などが、病気をしたり(症例1、4)、環境変化や負担が増えたり(症例3、5)、または冷えや夏バテで体力を消耗したり、さらには季節の変わり目に自律神経の調節でエネルギーが消耗すると(症例2)、「不安・抑うつ・自律神経失調状態」などが生じやすい。

誰にでも大小の気かりはあるが、エネルギーが十分あれば、気にせず過ごせ(水面下にあり目につかない)。

図1-a)、エネルギーが減少すると、余裕が減り(水面が低下し)、それまで気にならなかったものが気になり始め(図1-b)のように目についてくる。すると、過敏さが増強し、不安・焦燥が生じやすく、悪循環でさらにエネルギーが消耗して、意欲低下・抑うつとなりやすい。日内変動としては、夕方の不調傾向はエネルギーの消耗・不足が考えやすい(図2)。

抗うつ薬には、堂々巡りの思考の切り替えをサポートする作用も期待できるが、抗不安薬の作用としては、過敏さを抑え、「考え難しくさせること」ともいえる。

ある程度の気力・エネルギー・治癒力のある方は、西洋薬で気かりによるエネルギー消費を軽減できれば、睡眠・栄養等でエネルギーを補充し回復できる(従来の西洋薬治療の方針)。しかし、体力気力が乏しく治癒力の乏しい方は、なかなか回復できず、補剤のサポートが必要となる(症例5)。

補剤の併用で体力・気力の回復をサポートすることで、抗不安薬等は必要最小限にでき、副作用(眠気・倦怠感、抗うつ薬では過敏さ増強など)の発現頻度も低下しやすい。

今回は補剤として補中益気湯、加味帰脾湯を使用した対応例を紹介したが、状態に応じて八味地黄丸、六君子湯も使用頻度は高く、他の補剤でも同様の意図を含めて使用可能と考える。

図1 エネルギー量とストレスの気づき

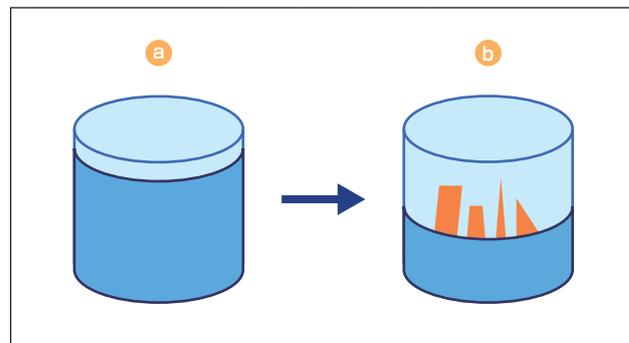
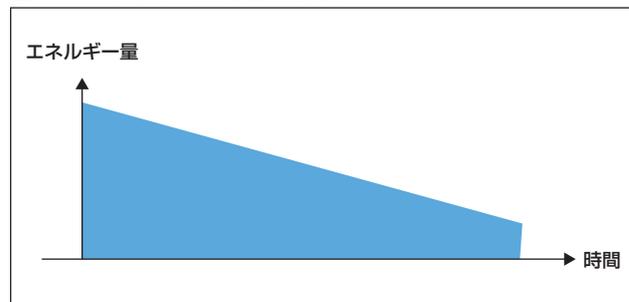


図2 エネルギー量の日内変動



【参考文献】

1) 中村謙介: 和漢薬方位辞典 緑書房 127

不眠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、跡部 祐太、藤田 日奈



はじめに

近年の急激な社会環境や生活様式の変化により、不眠をはじめとした睡眠の問題を抱える人の数は年々増加傾向にある。不眠は眠気、倦怠、集中困難、抑うつや不安など多様な精神・身体症状を伴うことが多く、その結果、不眠症により、生産性の低下や医療費の増加などさまざまな人的および社会的損失をもたらすことが考えられる。一般人口を対象とした疫学調査によると、わが国の成人の8.3%が睡眠開始困難、15%が睡眠不全、8%が早朝覚醒の症状を訴えており、全体では21.4%の人が不眠症の症状を呈していることが報告されている¹⁾。また、睡眠薬の処方率は加齢に伴い一貫して増加を続け、65歳以上では9.4%の人が睡眠薬を処方されている。

不眠症の薬物療法の中心は、バルビツール酸系睡眠薬などの依存性の高い睡眠薬から、より忍容性の高いベンゾジアゼピン系および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動系睡眠薬に移行しているが、全体の78.3%にベンゾジアゼピン系睡眠薬が処方されている。しかしこれらの薬剤ではふらつきや、前向き健忘等の副作用が現れやすく、やめにくいという問題点がある。また、厚生労働科学研究班と日本睡眠学会がまとめた「睡眠薬の適正使用・休薬ガイドライン」では、加齢に伴い薬物代謝能の低下、排出能の低下などに伴う消失半減期の延長と体内蓄積が生じやすいことや、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の感受性が亢進することなどから、高齢者に対しては非ベンゾジアゼピン系睡眠薬のみが推奨されている。また、ベンゾジアゼピン系薬剤の長期服用によって認知症発症のリスクが43~51%増加するとの報告もある²⁾。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に、悪心・嘔吐・胃内停水などの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方で、消化機能が低下した不眠症患者に広く用いられている。最近では、認知症に伴う行動・心理症状(BPSD)に対して有効であることが判明し、精神疾患領域において多く処方されているが、BPSD以外にも不眠症患者の睡眠の質を改善するとの臨床データが報告されている³⁾。しかしながら、抑肝散加陳皮半夏がどのような作用機序で不眠症に対し効果を示しているかは不明な点が多い。

本稿では、カフェインおよび隔離ストレス誘発不眠モデルマウスを用いて検討した、抑肝散加陳皮半夏の抗不眠効果に関する試験結果を紹介する。

試験方法と結果

【試験 1】

ペントバルビタール誘発睡眠モデルに対し、抑肝散加陳皮半夏の入眠潜時および睡眠時間に及ぼす影響を検討した。

【方 法】 5週齢雄性ddyマウスに、抑肝散加陳皮半夏ヒト1日分相当量(KB-83、1500mg/kg)を3週間経口投与した。最終投与1時間後、ペントバルビタール(60mg/kg)を腹腔内投与し、睡眠を惹起し、正向反射が消失するまでの時間を入眠潜時として、また起き上がるまでの時間を睡眠時間として睡眠を評価した。また陽性対照薬として、ベンゾジアゼピン系睡眠薬であるジアゼパム(1mg/kg)を、ペントバルビタール投与30分前に腹腔内投与した。

【結 果】 図1A-Bに示したように、抑肝散加陳皮半夏は、ペントバルビタール誘発睡眠における入眠潜時および睡眠時間に影響を与えなかった。また、ジアゼパム投与群では、睡眠時間のみ延長が認められた。

【試験 2】

カフェイン誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。

【方 法】 5週齢雄性ddyマウスに、抑肝散加陳皮半夏ヒト1日分相当量を3週間経口投与した。最終投与30分後、無水カフェイン(50mg/kg)を腹腔内投与し、さらに30分後にペントバルビタールを腹腔内投与した。また、 γ -アミノ酪酸(GABA)神経系の関与を評価する目的で、抑肝散加陳皮半夏(p.o.)、ピククリン(GABA-A受容体アンタゴニスト、3mg/kg、i.p.)、無水カフェイン(i.p.)およびペントバルビタール(i.p.)の順で30分ごとに投与した。

【結 果】 control群と比較して、カフェイン投与群ではペントバルビタールによる入眠潜時の有意な延長が認められた。それに対し、抑肝散加陳皮半夏およびジアゼパム投与により、カフェイン誘発入眠潜時の延長は抑制された(図2A)。また、抑肝散加陳皮半夏の効果は、GABA-A受容体を抑制することにより消失した(図2B)。

【試験 3】

隔離ストレス誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の

図1 ペントバルビタール誘発睡眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果

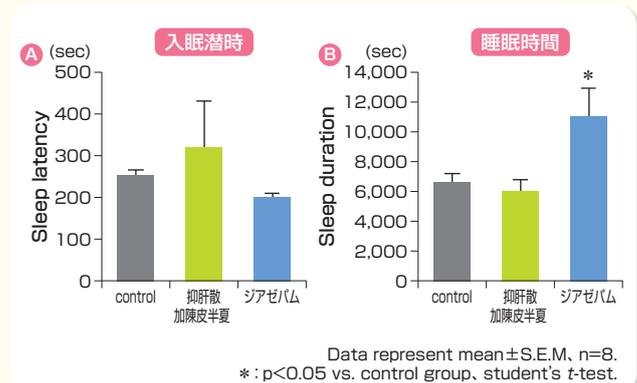
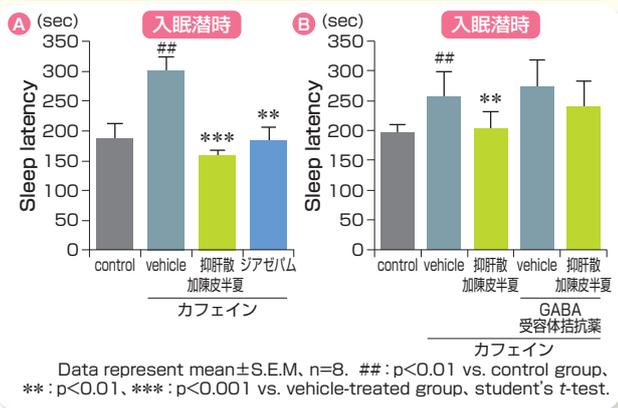


図2 カフェイン誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果



効果を検討した。

【方法】 5週齢雄性ddyマウスを使用し、群居飼育群ではケージに4匹のマウスを入れ3週間飼育し、隔離飼育群ではケージに1匹ずつマウスを入れ3週間飼育した。抑肝散加陳皮半夏は、ヒト1日分相当量を3週間経口投与した。最終投与1時間後にペントバルビタールを腹腔内投与した。また、GABA神経系の関与を評価する目的で、抑肝散加陳皮半夏(p.o.)、ピククリン(i.p.)およびペントバルビタール(i.p.)の順で、30分ごとに投与した。

【結果】 群居飼育群と比較して、隔離飼育群ではペントバルビタールによる睡眠時間の短縮が認められた。それに対して、抑肝散加陳皮半夏およびジアゼパム投与により、隔離ストレス誘発睡眠時間の短縮は抑制された(図3A)。また、抑肝散加陳皮半夏の効果は、GABA-A受容体を抑制することにより消失した(図3B)。

考察

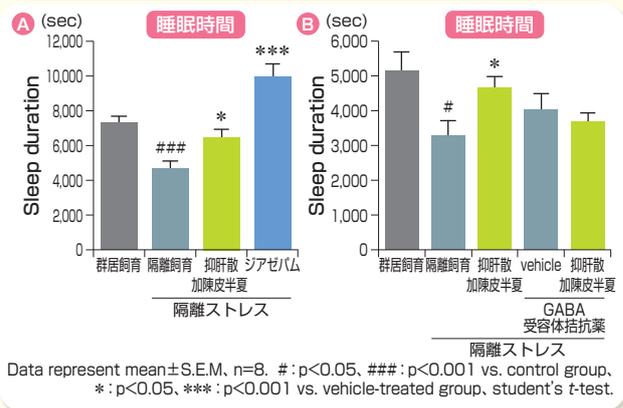
臨床試験において、抑肝散加陳皮半夏は、認知症患者に認められるBPSD(いらだち、不眠、徘徊、妄想・幻覚、抑うつ症状)に対して有効であったことが報告されている^{3, 4)}。また、非臨床試験においても、抑肝散加陳皮半夏の認知症のBPSDに対する有効性・作用機序の報告がなされてきている⁵⁻⁷⁾。

そこで、本稿では睡眠およびGABA神経系への薬効評価に用いられる、ペントバルビタール誘発睡眠モデルを使用し、抑肝散加陳皮半夏の有効性および作用機序の解析を実施した。

本試験で使用したペントバルビタールは、バルビツール酸系の睡眠薬であり、GABA受容体に結合し、Cl⁻の細胞内への流入促進を介して、GABAによる抑制を増強することにより睡眠を誘発する。本薬剤で誘発される睡眠の入眠潜時はGABA受容体の開口速度に影響を受け、睡眠持続時間はGABA受容体の開口持続時間に影響を受けていると考えられている。また、陽性対照薬として使用したジアゼパムは、ベンゾジアゼピン系の化合物であり、GABA-A受容体に存在する結合部位に特異的に結合し、GABAの受容体親和性が増加することにより、催眠効果を示す化合物である。本稿の結果より、ジアゼパムは入眠潜時に影響を与えず、睡眠持続時間の延長効果を有することが明らかになったが(図1)、抑肝散加陳皮半夏はジアゼパムと表現型が異なっていたことから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは異なる作用機序で、不眠に対して効果を示している可能性が示唆された。

さらに、本稿で不眠モデル作製に使用したカフェインは、

図3 隔離ストレス誘発不眠モデルに対する抑肝散加陳皮半夏の効果



単回投与で入眠潜時を阻害できることから、タンパク質の合成を伴わない機序、つまり神経伝達物質のシナプス間隙への放出量を調整することにより、不眠症状を惹起していると考えられる⁸⁾。したがって、抑肝散加陳皮半夏は、カフェインにより誘発される神経伝達物質の異常を、GABA神経系を活性化することにより緩和させている可能性が考えられた。上記2つの試験結果から、抑肝散加陳皮半夏は神経間隙のGABA量を増加させることにより、入眠障害を改善している可能性が示唆された(図2)。

最後に、不眠の惹起に用いた隔離ストレスモデルは、長期間のストレスに曝露されることにより、タンパク質の合成を介した機序、つまりGABA受容体のGABA結合部位の変化や受容体数の変化等により、不眠症状が惹起されると考えられる⁹⁾。抑肝散加陳皮半夏は、隔離ストレス誘発不眠症状に対して有効であったことから、GABA受容体の性質または量に影響を与えている可能性がある(図3)。一方で、抑肝散加陳皮半夏は臨床において、不眠だけでなく、不眠の原因となるいらだちや疲労感に対して有効であることや、非臨床試験において、ストレスホルモンであるコルチコステロンの分泌量および細胞傷害性を抑制することが報告されている⁶⁾。抑肝散加陳皮半夏が直接GABA受容体に作用している可能性が低いことから、隔離ストレス誘発不眠モデルにおける抑肝散加陳皮半夏の効果には、ストレス軽減作用によるGABA神経系へのダメージ軽減効果が関与している可能性が考えられる。

本稿の研究結果より、抑肝散加陳皮半夏は通常状態ではマウスの睡眠に影響を与えないが、カフェイン誘発入眠潜時の延長および隔離ストレス誘発睡眠時間の短縮に対して有効であること、またその作用機序の一部にGABA神経系の活性が関与していることが明らかとなった。

【参考文献】

- Kim K, et al.: An epidemiological study of insomnia among the Japanese general population. *Sleep* 23: 41-47, 2000
- De Gage SB, et al.: Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 349: g5205, 2014
- 清水純也 ほか: 不眠症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果. *医学と薬学* 73: 415-422, 2016
- 馬込 敦: 認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果-東洋医学的観点も加えて. *精神科* 18: 108-114, 2011
- Tabuchi M, et al.: Yokukansan and Yokukansankachimpinange Ameliorate Aggressive Behaviors in Rats with Cholinergic Degeneration in the Nucleus Basalis of Meynert. *Front Pharmacol* 8: 235, 2017
- Katahira H, et al.: Antistress effects of Kampo medicine "Yokukansan" via regulation of orexin secretion. *Neuropsychiatr Dis Treat* 13: 863-872, 2017
- 範本文哲: DOI誘発幻覚様症状モデルにおける抑肝散加陳皮半夏の抗幻覚作用について. *日本薬学会* 第134年会: 2014.
- John J, et al.: Caffeine promotes glutamate and histamine release in the posterior hypothalamus. *Am J Physiol. Regul Integr Comp Physiol* 307: R704-R710, 2014
- Skilbeck KJ, et al.: Stress and GABA receptors. *J Neurochem* 112: 1115-1130, 2010

男性不妊治療における漢方治療の実際

横浜市立大学附属市民総合医療センター 生殖医療センター泌尿器科 部長・講師 湯村 寧 先生



1993年 横浜市立大学医学部 卒業
1995年 横浜市立大学医学部 泌尿器科学教室 入局
藤沢市民病院、横須賀共済病院、横浜市立市民病院などを経て
2008年 横浜市立大学附属市民総合医療センター 泌尿器・腎移植科 助教
2011年 同 講師
2012年 同 生殖医療センター泌尿器科 講師
2014年 同 生殖医療センター 部長

1871年に全国で2番目の洋式病院として設立した仮設の市民病院を出発点とする横浜市立大学附属市民総合医療センターは、地域医療の中核病院として長年、横浜市民に信頼され愛され続けている。同院では、診療の効率化を図り、より患者のための医療を提供する目的で高度救命救急センターを始め、いくつもの疾患別センターが設置されている。不妊治療もその一つであり、泌尿器科・腎移植科と婦人科が密に連携しながら、不妊治療を積極的に推進する「生殖医療センター」を開設している。

今回は、生殖医療センターの部長として、さらには男性不妊症治療のエキスパートとしてご活躍の湯村寧先生に、男性不妊症治療における漢方治療の実際と、その可能性についてお伺いした。

専門医が男性不妊患者さんの診療を担当

『生殖医療センター』は、不妊治療を行う診療科として2012年4月に新設されました。それ以前の当院における不妊治療は、男性不妊を泌尿器・腎移植科が、女性不妊を婦人科が担当していました。しかし、ご夫婦で受診される患者さんも多いため情報の共有が必要であり、両科の連携強化と治療の効率化を図ることを目的に当センターを開設しました。

たとえば、ご主人の電子カルテを開くと、一緒に治療されている奥さんのカルテも操作一つで開くことができるようになっているので、ご夫婦が当センターで治療を受けておられる場合は、それぞれの外来で同時に治療内容を確認できます。ご主人は当センターで、奥さんは他院で診療を受けている場合もあります。そのような場合は、奥さんが受けておられる診療内容を都度確認しながら、ご主人の診療を行います。

男性不妊は現在、私と竹島徹平先生、黒田晋之介先生の3名の専任医師が、平日の午前・午後診療にあたっています。受診される患者さんは横浜市と近隣地区の方が大半ですが、男性不妊を専門とされる医療機関が全国的にも少ないことから、遠方から受診される患者さんもいらっしゃいます。患者数は12~13人/日ですが、新患者数は年々増加しています。

われわれは、県内の女性不妊クリニックで男性不妊の診療も行い、手術が必要な場合には当センターで手術を受けていただくというような連携システムも構築しており、患者さんに安心して治療を受けていただく体制を整えています。

不妊原因の約半分は男性側の要因

生殖可能年齢のカップルの6組に一組が不妊であり¹⁾、さらにその48%に男性因子が存在すると言われていています²⁾。

厚生労働省が実施した調査結果によると、男性不妊症患者さんの17.8%は無精子症であり、疾患別原因としては造精機能障害が82.4%でした。さらに、その内訳をみると、特異性が42.0%、精索静脈瘤が30.2%と多く、その他には停留精巣、抗がん剤治療後などがあります³⁾。しかし、わが国の不妊症治療は婦人科が中心であり、男性側に原因があっても男性不妊の専門医、男性不妊を専門に診療する医療機関が少ないのが実態です。

男性不妊の治療には、薬物療法と手術療法がありますが、無精子症に対して行う精巣内精子回収術(TESE)や、精索静脈瘤で手術が必要な場合などの手術適応を除き、薬物療法が主に行われています。

男性不妊患者さんに施行する薬物療法

男性不妊症治療の基本は、昔からビタミン剤と漢方薬とされてきましたので、私が男性不妊治療に携わるようになったころには、すでに漢方薬は当たり前のように使われており、私もその必要性を認識していました。ただ、当時使用されていた漢方薬の大半は補中益気湯でした。私は漢方専門医ではありませんが、漢方薬は患者さんの体格や体質を考慮して使

い分けるという基本的な考え方が根底にあるので、各々の患者さんに適した漢方薬を用いることで、より治療効果の向上が期待できると考えました。そこで、石川先生らの報告を参考に、現在は桂枝茯苓丸、柴胡加竜骨牡蛎湯、補中益気湯、牛車腎気丸の4処方を用いています⁴⁾。

現在、私が施行している男性不妊症患者さんの薬物療法を図に示します。まず、精索静脈瘤「あり」の場合は、桂枝茯苓丸とビタミンE、サプリメントのコエンザイムQ10を併用し、効果がない場合は手術療法に移行します。一方、精索静脈瘤「なし」の場合は漢方薬を軸に、患者さんの体質などをお聞きして、柴胡加竜骨牡蛎湯、補中益気湯、牛車腎気丸を使い分けています。実際には、“暑がりか寒がりか”、“睡眠や食事の状況はどうか”など患者さんの体質や生活状況をお聞きして、“元氣そう”なら柴胡加竜骨牡蛎湯、“少し弱そう”なら補中益気湯、“少し弱そう”でさらに“寒がり”なら牛車腎気丸というように、比較的簡単な鑑別で処方する漢方薬を選択しています。これらの漢方薬で効果不十分であれば他の薬剤に切り替えます。

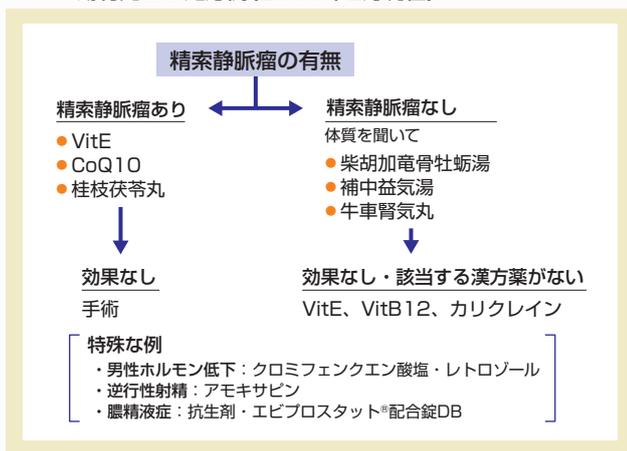
漢方薬の服用期間は3ヵ月を基本としていますが、ゆっくり改善してゆく場合もありますので、時間的な余裕のあるご夫婦には長期の治療も行っております。

不足している男性不妊専門医

日本生殖医学会では生殖医療専門医の認定制度を導入し、より専門性の高い人材の育成に取り組んでいますが、男性不妊を専門とされる医師の登録数はまだ全国でも50人弱です。しかし、これから専門医としての活躍を希望され、当センターでの研修を希望される若手医師も多くいらっしゃるので、われわれは日々の診療だけでなく、人材育成にも積極的に取り組んでいきたいと考えています。

また、当センターからの情報発信による患者さんへの啓発活動も必要だと考えています。冒頭にご紹介したように、不妊カップルの6組に一组は男性側の因子が影響しています。不妊で悩んでおられるご夫婦には、われわれ男性不妊専門医が介入することのメリットをお伝えしていく必要があると思っています。

図 男性不妊患者への内服治療
—湯村先生の処方例(2018年2月現在)—



男性不妊治療に使用できる漢方薬の 選択肢を広げたい

“結婚しない”、“結婚はするけれど子どもはほしくない”、など価値観は以前に比べ多様化しています。とはいえ、“子どもをほしい”と熱望されながら妊娠できずに困っている方々が非常に多くいらっしゃいます。われわれは、そのような方々にお子さんが授かるようにお手伝いをしたい、妊娠成立時の患者さんの喜ぶ顔を見たいと思いながら日々、診療にあたっています。

男性不妊の治療において、漢方薬は有用です。現在の選択肢は4処方と少ないですが、人参養栄湯、十全大補湯や八味地黄丸など男性不妊症に対して有効性が期待できる処方もあるので、漢方ご専門の先生や諸先輩のご意見、論文などを参考に、患者さんの体質等を考慮しながら処方できるように選択肢を広げたいと思います。それによって、患者さん個々に合ったオーダーメイドの治療ができるよう、さらに研鑽を積んでゆきたいと考えています。



生殖医療センター(男性不妊)を支える専任医師
左から、竹島徹平 先生、湯村 寧 先生、黒田晋之介 先生

【参考文献】

- 1) Louis JF, et al.: The prevalence of couple infertility in the United States from a male perspective: evidence from a nationally representative sample. *Andrology*; 1: 741-748, 2013
- 2) Comhaire FH.: Male infertility: clinical investigation, cause evaluation and treatment. Chapman & Hall Medical 123-131, 1996
- 3) 湯村 寧: 平成27年度厚生労働省子ども・子育て支援推進調査 我が国における男性不妊に対する検査・治療に関する調査研究, 2016
- 4) 石川博通 ほか: 男性不妊における選択的漢方療法. *泌尿器外科* 12: 241-245, 1999

小青竜湯を用いた 剤型による効果と服薬性の比較

新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 (新潟県) 田中 久夫

はじめに

医療用漢方エキス製剤には顆粒剤(細粒剤含む、以下略)をはじめ、錠剤、カプセル剤が存在するが、その中で顆粒剤はほかの剤型と比較して漢方独特の味や匂いを感じやすく、コンプライアンス低下の一因となる。小青竜湯は耳鼻咽喉科領域における頻用漢方処方であるが、酸味の強い五味子という生薬が含まれており、顆粒剤ではその酸味を嫌がる患者も少なくない。そこで今回、小青竜湯の顆粒剤タイプと錠剤タイプを用いて、効果と服薬性について比較したので報告する。

対象と方法

2017年4月から2018年2月までに当院耳鼻咽喉科外来を受診したアレルギー性鼻炎の患者98例を対象とし、来院順にA群とB群の2群に割付け、小青竜湯エキス顆粒(以下、顆粒剤タイプ)と小青竜湯エキス錠(以下、錠剤タイプ)を4週間ごとに交互に投与した。原則、単独投与とし、鼻閉が強い場合は抗ヒスタミン薬を併用した。なお、A群は前半に顆粒剤タイプ、後半に錠剤タイプを、B群は前半に錠剤タイプ、後半に顆粒剤タイプを投与した。評価は試験開始8週後に、前半と後半の効果を比較し、改善、不変、悪化の3段階で判定を行った。また、服薬性について、錠剤タイプがよい、どちらでもよい、顆粒剤タイプがよいの3項目でアンケートを取り、錠剤タイプもしくは顆粒剤タイプがよいと回答した場合はその理由についても回答を得た。

結果

服用回数について、顆粒剤タイプは全例分3で、錠剤タイプは分3が73例、分2が25例だった。

効果については図1に示す。一方、服薬性に関しては、錠剤タイプがよいと回答した患者は31.6%、どちらでもよいが54.1%、顆粒剤タイプがよいは14.3%だった(図2)。また、錠剤タイプがよいと回答した理由については、味が改善したが最も多く31例中19例で、そのうち17例は男性だった。次いで、飲みやすい7例(うち高齢者が4例)、包装が開けやすい2例、その他3例だった(図3)。顆粒剤タイプがよいと回答した理由について、錠剤タイプは錠数が多

いが最も多く14例中11例で、そのうち8例は男性だった。その他、漢方の錠剤に違和感2例、なんとなく1例だった。

まとめ

効果に大きな違いはないが、顆粒剤タイプよりも錠剤タイプを好むケースが多かった。また、剤型選択の特徴として、以下の3点が考えられる。

- 男性は酸味を嫌がる傾向にあり、結果として味の改善を理由に錠剤タイプを好む症例は男性が多かった。
- 錠剤タイプが飲みやすいと感じる症例は高齢者が多く、嚥下機能の低下が背景にあると考えられる。
- 錠剤タイプの用量が多いことを嫌う症例は若年男性に多かった。

顆粒剤タイプか錠剤タイプかどちらか一方ではなく、コンプライアンスを高めるためには患者のニーズに応じて使い分けるのがよい。

図1 効果

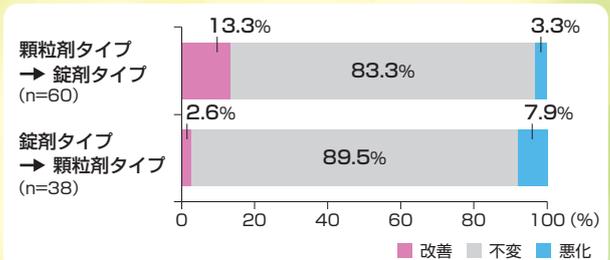


図2 服薬性

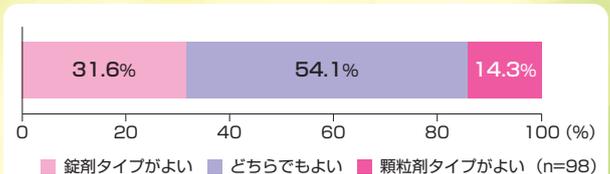
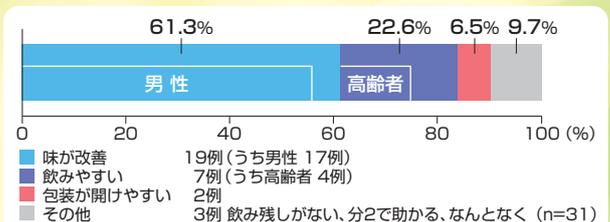


図3 錠剤を選んだ理由



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10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	2018年7月28日(土) 15:00~21:00 7月29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	2018年4月23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8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	2019年1月11日(金)~15日(火) 4泊5日
会場	阿蘇熊本空港ホテルエミナース 〒861-2202 熊本県上益城郡益城町田原2071-1 TEL: 096-286-1111
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	2018年9月1日より申し込みを受付いたします 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、9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/

Kracie

薬価基準収載

漢方製剤

漢方薬の味やにおいが苦手な方には錠剤を



クラシエの医療用漢方製剤 錠剤ラインナップ (EKT) 23 製品

- | | | |
|---|--|--|
| EKT-1 カツ コン トウ
葛根湯 | EKT-14 ハン ゲ シャ シン トウ
半夏瀉心湯 | EKT-34 ビヤツ コ カ ニン シン トウ
白虎加人参湯 |
| EKT-2 カツ コン トウ カ セン キョウ シン イ
葛根湯加川芎辛夷 | EKT-15 オウ レン ゲ ドク トウ
黄連解毒湯 | EKT-49 カ ミ キ ヒ トウ
加味帰脾湯 |
| EKT-6 ジュウ ミ ハイ ドク トウ
十味敗毒湯 | EKT-16 ハン ゲ コウ ボク トウ
半夏厚朴湯 | EKT-52 ヨク イ ニン トウ
薏苡仁湯 |
| EKT-7 ハチ ミ ジ オウ ガン リョウ
八味地黄丸料 | EKT-17 ゴ レイ サン リョウ
五苓散料 | EKT-60 ケイ シ カ シャク ヤク トウ
桂枝加芍薬湯 |
| EKT-8 ダイ サイ コ トウ
大柴胡湯 | EKT-18 ケイ シ カ リョウ ジョウ フ トウ
桂枝加苓朮附湯 | EKT-61 トウ カク ジョウ キ トウ
桃核承気湯 |
| EKT-9 ショウ サイ コ トウ
小柴胡湯 | EKT-19 ショウ セイ リョウ トウ
小青竜湯 | EKT-62 ボウ フウ ツウ ショウ サン
防風通聖散 |
| EKT-10 サイ コ ケイ シ トウ
柴胡桂枝湯 | EKT-20 ボウ イ オウ キ トウ
防己黄耆湯 | EKT-71 シ モツ トウ
四物湯 |
| EKT-12 サイ コ カ リョウ コツ ボ レイ トウ
柴胡加竜骨牡蛎湯 | EKT-25 ケイ シ ブク リョウ ガン リョウ
桂枝茯苓丸料 | |

患者さんのよりよい暮らしのために

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

クラシエ医療用漢方専門ウェブサイト「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。 2012年4月作成