

臨床内科医のための 漢方医学講座

2002～2006 内科専門医会誌 掲載
認定内科専門医のための漢方医学講座
2002～2006 の別刷集

巻 頭 言

漢方薬が我が国の保険医療に取り入れられてからかなりの年数が経つが、漢方薬治療の体系的な教育が不十分なため、必ずしも適切な処方がされているとは限らない状況にある。漢方薬は効果が穏やかであるという認識から副作用も殆ど無いと考えられがちであった。しかし、インターフェロンと小柴胡湯併用による間質性肺炎など重篤な副作用が新聞紙上を賑わすようになり、医師だけでなく患者側にも適切な知識が必要とされるようになった。漢方薬は長い年月の経験的裏付けによって処方されてきたため西洋薬のような科学的根拠が乏しかった。しかし、近年ようやくその科学的根拠（evidence）が報告されるようになり、漢方薬のEBM（Evidence based Medicine）も少しずつ進歩している。本別刷り集は内科専門医会誌14巻第2号より18巻第2号まで『認定内科専門医のための漢方医学講座』として、慶應義塾大学医学部東洋医学講座の渡辺賢治先生と弘前大学医学部老年科学教室の入江祥史先生によって、足かけ4年18回にわたって掲載されたものをまとめたものである。機能性胃腸疾患、感冒といった日常の診療の場で数多く見られる疾患からネフローゼ症候群に至るまで多くのCommon diseaseに対する漢方薬の処方を根拠となる論文を引用しながら分かりやすく記載したものである。この別刷り集が日常診療における漢方薬治療に少しでも役立つことを期待している。

2007年3月

島根大学医学部附属病院長

小林祥泰

目 次

我が国における漢方医学の現状	P 3 (169)
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
1. functional dyspepsia の漢方治療について	P 7 (173)
弘前大学医学部 老年科学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
2. 末梢神経障害の漢方治療について	P15 (433)
弘前大学医学部 老年科学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
3. 感冒の漢方治療について	P20 (636)
弘前大学医学部 老年科学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
4. 腸閉塞の漢方治療	P26 (91)
弘前大学医学部 老年科学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
5. 気管支喘息の漢方治療	P31 (273)
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
6. 老年性痴呆の漢方治療	P38 (450)
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	
7. 関節リウマチの漢方治療	P44 (601)
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治	

8. 過敏性腸症候群の漢方治療P50 (64)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
9. ネフローゼ症候群の漢方治療P54 (258)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
10. 便秘の漢方治療P59 (486)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
11. 頭痛の漢方治療P63 (668)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
12. 糖尿病の漢方治療についてP68 (235)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
13. 高血圧P74 (417)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
14. アレルギー性鼻炎の漢方治療P79 (597)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
15. 不眠症の漢方治療P85 (92)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治
16. 変形性膝関節症の漢方治療P90 (347)
- 慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲
慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 渡辺賢治



我が国における漢方医学の現状

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

内科専門医会誌 第14巻2号 別刷

我が国における漢方医学の現状

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

はじめに

昨今のML2でも漢方の話題がしばしば取り上げられている。なかなか頻繁にお答えできないことを心苦しく思っているが、漢方医学を専門とする私が出るまでもなく、多くの先生方から漢方のお答えが返ってくるので、そこまで認知度が高まったかと感慨深いものがある。まだまだこんな場合には漢方がいいのだが、という御質問もあるが、大体そうしたメールを拝見するのは御質問があってから何日も経ってからで時既に遅しの感があるため、返事をためらうことが多々ある。

そこで内科専門医会誌の本号から「内科専門医のための東洋医学講座」を弘前大学医学部老年科学教室の入江祥史先生とともに連載させていただくことになった。その連載を始めるにあたり、我が国の漢方医学の現状について整理をしたいと思う。

「腹診」を重視する我が国の漢方医学

漢方医学はその字の通りその起源を中国においている。しかし漢方の診察法、処方仕方、薬の出し方等は中国、台湾、香港、韓国などとは大きく異なる。歴史的には江戸時代にその差異は明らかとなる。中国の医学そのものが時代とともに変遷していき、宋代、明代には実践的な漢方から理論的な漢方へと変わりあまりにも思弁的になり過ぎる嫌いがあった。日本の医学が本格的に独自の道を歩き始めたのは16世紀以降のことであり、復古主義を唱えた儒学の古学者と動きをともにして、日本独特の漢方というものが生まれた。

日本漢方の特長の第一は「腹診」をすることである。これは他の漢方を行う国には見られない大きな特長である。診察法の概略は近々に発刊予定である認定内科専門医会編の「標準的内科診療録、電子化にどう対応するか」に執筆したので参考に

していただければ幸いである。中国はじめ他のアジア諸国では脈をみる「脈診」を重視し、腹診はしない。中国でも日本でも未だにテキストとする『傷寒論』、『金匱要略』は3世紀末頃に書かれた書物であるが、腹診をしたと思われる記載がある。それが中国で廃れてしまったのは儒教の影響であると言われている。その理由はともあれ「腹診」をする、ということが我が国の漢方を位置付ける重要な診断手段であることは念頭においていただきたい。

薬の量の違い

もうひとつの大きな違いは用いる薬の量である。といっても日頃エキス製剤を用いているだけでは実感がないと思うが、あのエキス製剤も元は煎じ薬である。伝統的な漢方薬というのは生薬を干したものを細かく刻んで煎じる方法である。この方法でも保険診療で処方、調剤が可能である。しかし、多くの医師はエキス剤、錠剤、カプセル剤を用いている事と思う。エキス剤の製法は、煎じ薬を作ってそれに熱をかけて乾燥させるスプレードライ方式により作られる。中国と日本で煎じる薬の量が違う、というのはそのもとの生薬の量を指す。中国、台湾で煎じ薬を求めたことのある方はお分かりと思うが1日分の煎じる生薬の量が非常に多いことに驚かされるであろう。この違いはすでに18世紀の貝原益軒の『養生訓』に記載されている。恐らく当時から生薬の多くは中国の輸入に頼っていて貴重なものだったに違いない。高価な朝鮮人参を輸入するために多くの金が出て行くことを嘆いた徳川吉宗が国家事業として朝鮮人参の栽培を日本で成功させ、「御種人参」と呼ばれたことは有名である。

西洋医学と併存する我が国の漢方医学

しかし何よりも我が国の漢方医学を特長づける

ものは西洋医学の教育を受けて医師国家試験に合格したものだけがその漢方の処方権を有する、ということであろう。当たり前のことのように聞こえるかもしれないが、アジアの他の国では漢方を処方できる医師（中医、韓医師）と西洋医学の医師（洋医師）とは免許が異なるのである。

歴史的には江戸中期までは漢方医しか存在しなかった。というよりも蘭学が入ってくるまでは「漢方」という言葉もないくらい唯一の医学であった。蘭学が入ってきたのに伴い、それまでの医学を「漢方」と急遽命名したのである。

富国強兵を最優先とする明治政府は西洋の制度を多く取り入れた。その結果として段階的な措置で従来の形の漢方医の存続の道を断つこととした。1883年に明治政府は医術開業試験規則を布告し、西洋医学を習得し、これらに関する国家試験に合格しなければ医師になれないことになった。医師になった上は漢方で治療するのは自由としたが、努力してせっかく医師になったうえで、どうして流行おくれの漢方を改めて学ぼうという者があつたであろうか？自然と漢方医学は衰退していった。

しかし、長井長義（1845～1929）がエフェドリンを麻黄から発見するなど、多くの薬が天然生薬から抽出され、再び漢方薬が脚光を浴びるきっかけとなった。今でも医療用薬剤の4割は実は生薬・天然物由来なのである。

昭和に入ってから大塚敬節、矢数道明などの先人達の努力により徐々に漢方の復興が眼に見える形となってきた。そして昭和40年代に入ると漢方のブームといえる時代がやってくるのである。その理由として大塚恭男は1970年に次の3点を挙げている。

1. 細分化されすぎた現代医学に対するアンチテーゼ
2. サリドマイドをはじめとする薬害に対する恐れ
3. 不定愁訴への対応

以上の点からまず患者サイドで漢方を求める機運が高まってきた。

医療用漢方の登場

こうした世相を受けて医療用漢方は1967年に6品目が保険収載され、1976年には41処方54品目

に増え、現在では148種類が医療用漢方薬として用いられている。使用する医師の数も徐々に増え、現在の医療の中に漢方薬を取り入れている医師は70%を越えている。漢方薬の使用動機としては

1. 科学的データが報告されてきた (45.9%)
2. 患者QOLを高め、全人的医療ができる (37.1%)
3. 生活習慣病等疾病の進展抑制に期待 (21.8%)
4. 医療経済的に見て薬剤費用の節減となる (6.2%)
5. 患者から強い要望が出るようになった (28.8%)

(日経メディカルの調査より)

などが挙げられている。

品質の高い我が国の漢方エキス製剤

漢方薬が生薬の組み合わせからできていることは周知の事であるが、その品質に関しては、常に議論の対象となる。医薬品の品質確保のためには、原料の受け入れから最終製品の包装、出荷に至るまでの製造過程全般にわたって、十分な組織管理のもとで医薬品を製造できる体制を確立しなければならない。我が国では、薬事法に基づき医薬品の製造業の許可基準として定めた「医薬品の製造管理及び品質管理に関する規制」及び「薬局等構造設備規制」という医薬品GMP (Good manufacturing practice) という基準がある。

しかし、漢方薬の場合は、その基源植物、産地、収穫時期などにより成分がばらつきやすく、異物・夾雑物が混入しやすいことから「医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する基準」という漢方独特のGMPに則り製造されている。この基準は漢方製剤の品質のばらつきを極力抑えるために他国の漢方生薬製剤に比べかなり厳しい基準となっており、結果その製品に関しての安定性は世界に誇れるレベルである。

国際内科学会での漢方医学

1984年の秋、アジアで初めての国際内科学会が織田敏次会頭の下、京都で行われ、そのサテライトシンポジウムで東洋医学が大きく取り上げられた。今年は18年振りに同じく京都の国際会議場にて2002年5月26日から30日まで、黒川清会頭の下国際内科学会が日本で行われ、企画等趣向

を凝らした魅力ある学会が予定されている。この学会の中に初めて代替医療のセッションが設けられた。WHO, ドイツ, 米国などから多彩な演者を招いているが、我が国での漢方医療の現状も多く聞けると思うので是非とも足を運んでいただきたい。

また、認定内科専門医会主催の日本語セッションでは5月28日(火)に「日常診療でよく見られる疾患に対する漢方治療」で風邪・咳, 上部不定愁訴の2つのテーマについてのシンポジウムが開かれるので、是非ともこちらの会場にも足を運んでいただければと思う。

コアカリキュラムに入った漢方医学

漢方を取り巻く環境は日々大きく変化しているが、最近大きなニュースが二つあった。一つは文部科学省の科学研究費の細目に東洋医学が入ったことである。これで東洋医学の科学的解明はさらに発展するものと考えられる。

もう一つは平成13年度での医学部長・病院長会議で漢方医学に関する教育をコアカリキュラムに入れることが決定したことである。慶應義塾大学医学部でも東洋医学の授業数は20コマ(30時間)となっているが、その内容を紹介したい。

1. 基礎医学特論「東洋医学概論」

第3学年対象 選択必修

- 第1回 漢方医学の歴史1 中国における発達
- 第2回 漢方医学の歴史2 江戸時代における我が国での漢方医学の開化
- 第3回 漢方と西洋医学の考え方の違い
- 第4回 漢方医学における体と心のとらえ方
- 第5回 漢方薬の作用は何故多彩か?
- 第6回 漢方薬の配合の妙
- 第7回 漢方薬は免疫系にどう働くか?
- 第8回 漢方薬による循環動態への影響
- 第9回 漢方薬は腸管運動をどう修飾するか?
- 第10回 漢方医学的養生(生活習慣病に対しての東洋の知恵)

2. 「東洋医学」講義

第3年～6年 10回 15時間(自由選択)

- 第1回 現代の医療における東洋医学の役割
- 第2回 東洋医学の基本的概念

- 第3回 四診について
- 第4回 腹診について
- 第5回 漢方薬の成り立ち, 注意すべき生薬・処方
- 第6回 内科疾患
- 第7回 精神科疾患
- 第8回 婦人科疾患
- 第9回 皮膚科疾患
- 第10回 鍼灸入門

第3学年での講義は漢方の歴史的・文化的背景を学び、漢方の実際というよりは漢方薬という素材を中心に授業を進める。「東洋医学」の講義は実際医師になってから応用がきくよう漢方の診療を実際を学ぶ。

幸い慶應義塾大学では教育・診療・研究が三位一体となっており教育スタッフに恵まれているが、一般的には教育スタッフが不足しているのが現状と思われる。こちらの育成も急務である。

漢方医学の今後の課題

漢方医学を取り巻く環境は日進月歩で整理されてきているようにも見受けられるが、まだまだ多くの問題点が残されていると言わざるを得ないであろう。

7割以上の医師が現在漢方薬を用いており、日常の診療の中に漢方薬が十分浸透していることを示しているが、では漢方医学そのものが浸透しているか、という質問にははなはだ疑問である。まずは漢方薬を使用すること、漢方医学とは違う、ということ念頭にに入れて欲しい。漢方薬は漢方医学の理念、独特の診察法に基づいて使われてこそ漢方薬の効果が最も発揮されるのであるが、西洋医学的発想の中で病名に対して漢方の薬のみが投与される、という事態になっているように思われる。しかし、漢方医学が浸透する前に漢方薬の使用のみが急速に伸びていったために従来の使い方では予想もできなかった副作用はじめ種々の弊害が起こっている。例えば漢方薬の従来の用い方では複数の訴え、病気に対して体全体を一つと考え、一つの漢方薬で対処するのが従来の方法である。これに対し、病名ごとに漢方薬が投与されると、複数の科において時に4種類、5種類の漢方を服用する、などということになりかねない。こ

うした弊害を避けるためには漢方医学の普及，啓蒙が重要である。

コアカリキュラムに入ったことで学生時代から漢方独特の考え方を学ぶことが可能となってきた。これから巣立っていく研修医が漢方の知識を身につけてくるのであれば，当然それを指導する内科専門医も漢方の基礎知識は身につけなくてはいけないであろう。

一つの頭に両方の医学を

以上簡単に漢方を取り巻く現状について触れたが，患者に最善の医療を提供するためには手持ちの札が多ければ多いほどいい，というのが私の持論である。西洋医学で行き詰まった時には漢方が必ずや助けになるであろうし，漢方医学的「個を

重視する」患者の見方は西洋医学の治療にも大いに参考になる筈である。

恩師大塚恭男が常々口を酸っぱくして言う「西洋医学の一流の医師と東洋医学の一流の医師が二人集まっても $1 + 1 = 2$ の治療はできない。しかし，一つの頭の中に一流の西洋医学と一流の東洋医学の知識があれば $1 + 1 = 3$ にも 4 にもなる」という言葉を紹介して本稿を終えたいと思う。

●文 献

- 大塚恭男著：東洋医学。岩波新書。岩波書店 1996年。
- 大塚敬節，矢数道明，清水藤太郎著：漢方診療医典第6版。南山堂 2001年。
- 大塚敬節著：新装版漢方医学。創元社 2001年。
- 調査：漢方薬2000。日経メディカル 2000年10月号付録 pp34-38, 2000年。

functional dyspepsiaの漢方治療について

弘前大学医学部 老年科学講座 入江祥史
慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

functional dyspepsiaの漢方治療について

弘前大学医学部 老年科学講座 入江祥史
慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

はじめに

本連載は内科専門医が漢方薬の使用法を知っておくことで、少しでも日常診療の一助となるように、内科医がよく出会う疾患、症候群、愁訴につきエビデンスのある程度はしっかりしているものを紹介しよう、というものである。

従来漢方は経験的に効く、効かない、ということで科学的根拠に乏しい、という批判が多かった。しかし、ここに紹介させていただく論文の多くは内科の第一線の臨床家・研究者により解明されたものが多く含まれている。漢方は非科学的なのではなくて今まで正面から取り上げてくれる医師・研究者がいなかったためにその理解が追いつかなかったのである。しかし、今回紹介する六君子湯が胃運動不全型のfunctional dyspepsia患者に奏効する理由の一つに胃の適応性弛緩を亢進する機序が解明されてきた。このように漢方薬の薬効発現機序に関する研究はまだまだこれからなのである。

本シリーズではまず始めに各疾病群に対する漢方治療の一般を述べた後で、現在分かっているエビデンスに触れ、少しでも読者の日常診療の糧になればと願っている。

functional dyspepsiaとは

functional dyspepsiaとは、1ヶ月以上継続する嘔気、嘔吐、上腹部の膨満感や疼痛、もたれ感などの症状を呈する消化器疾患であり、上部消化管はもちろんであるが、循環器肝・胆・膵などに器質的異常が認められないものを指す。我が国では従来上腹部不定愁訴として扱われてきたが、1987年の米国消化器病学会でdyspepsiaのworking partyが開催されてから注目されるようになり、functional dyspepsiaもしくはnon-ulcer dyspep-

sia (NUD) という言葉で表現されている。一口にfunctional dyspepsiaといっても症候群であり、①運動不全型、②胃潰瘍型、③逆流型、④非特異型の4つのタイプに大別されており、それぞれの主な症状として、①腹部膨満感、②心窩部痛、③胸焼け、④不定、が示されている。このうち運動不全型がほとんどを占める。

functional dyspepsiaの治療には、生活指導、精神療法などと並んで、cisaprideなどの消化機能改善薬がよく用いられているが、このような機能性の疾患によく用いられる漢方薬もよい適応となっている。

functional dyspepsiaに対する漢方治療 六君子湯（りっくんしとう）

出典：「医学正伝」

構成生薬：人参、白朮、茯苓、甘草、陳皮、半夏、生姜、大棗

使用目標：functional dyspepsiaの胃運動不全型に用いられる代表的な漢方薬である。胃の運動不全に伴い、胃のもたれ感、膨満感、食欲不振、嘔気、易疲労感などを訴える。処方構成からすると四君子湯に二陳湯（陳皮、半夏、茯苓、甘草、生姜）の加わった処方であるが、二陳湯には胃の運動を調整する働きがある。四君子湯との鑑別は舌の苔が薄いのが四君子湯であり、六君子湯は厚い白苔があることが多い。

●六君子湯の臨床効果に関する evidences

六君子湯は、消化器の異常に非常に頻繁に用いられる処方であり、疾患的には胃炎に用いられることが多い。また、患者の状態としては、顔色不良、食思不振、易疲労感などを訴える、どちらかというと華奢な「虚証」タイプの患者によいとされる。「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」に用いるとよいとされる。

六君子湯の効果は、胃炎に対しては、水溶性 azulene や cetraxate を対照薬とした多施設比較試験によって証明されている^{1,2)}。六君子湯は functional dyspepsia にも効果が高く、とくに最も多いタイプである運動不全型に優れた効果を発揮するといわれており、次のような結果が報告されている。

まず、自・他覚症状の改善については、三好らは、cisapride を対照薬とした多施設比較試験を行い、functional dyspepsia の自・他覚症状の改善度において、六君子湯のほうが優れていることを示した³⁾。Tatsuta らは、二重盲検群間比較法を用いて、六君子湯が消化器症状および acetoaminophen 法を用いた胃排出能を改善することを示した⁴⁾。原澤らは、運動不全型の functional dyspepsia に対する多施設共同臨床試験を行い、二重盲検群間比較法によって検討を行った結果⁵⁾、六君子湯の dose-dependent な上腹部症状の改善効果が示されている。

このような臨床試験、とくに二重盲検法を用いた漢方薬の効果に関する検討、再評価は最近とくに精力的になされているが、いまだに「効果あり」と評価された漢方処方数は多くはない。現時点では、六君子湯はその評価に耐えうる数少ない漢方薬であり、functional dyspepsia の治療薬としては一定の地位を築いたといっても良いであろう。なお、原澤らの研究では、六君子湯の安全性に関する検討もなされており⁶⁾、甘草による軽度の低カリウム血症が一部に見られたが、おおむね臨床的には安全に用いられるものと結論付けられている。

●六君子湯の胃に対する作用機序

六君子湯の functional dyspepsia 患者における作用は、主に胃排出能の改善によるものであらうと考えられている。原澤らは、六君子湯が胃排出能に及ぼす影響と臨床的治療効果についての検討を行った⁶⁾。functional dyspepsia の患者に対し六君子湯を連日投与し、acetoaminophen 法を用いて胃排出能を測定したところ、2週間で胃排出能の促進が見られている。また、須山らは、functional dyspepsia の患者に六君子湯エキスを投与

し、水をコントロール飲料とする double sampling 直接法を用いて胃内容物排出時間を計測したところ、六君子湯による排出時間の著明な短縮を認めている⁷⁾。Hayakawa らは、モルモットを用いた実験において、胃適応性弛緩反応 (gastric adaptive relaxation : GAR) に対する六君子湯の効果を観察しているが、六君子湯が一酸化窒素 (nitric oxide : NO) 阻害薬による実験的 GAR の破綻を改善することを示した⁸⁾。このように、六君子湯は胃の運動に対し改善効果をもつことがわかる。

また、六君子湯は胃粘膜障害に対する改善作用をも備えていることが示されている。佐藤らは、ラットにおいて、水浸拘束ストレスによる胃粘膜障害に対する六君子湯の効果を調べたところ、胃粘膜障害の発生率の著明な低下を認めている⁹⁾。緒方らは、六君子湯が胃粘液量の分泌を増加させることを示している¹⁰⁾。Arakawa らは、ラットを用いた実験において、ethanol で誘導した胃粘膜障害を六君子湯が抑制すること、それは NO の系を介するもので、prostaglandin 系を介するものではないことを証明した¹¹⁾。原澤らは、急性胃粘膜病変および慢性胃炎の急性増悪症例において、経内視鏡的ドップラー法により、六君子湯の局所散布が胃粘膜血流を増加させることを示している¹²⁾。Goso らは、六君子湯が、ethanol で惹起されたラット胃粘膜障害を、胃粘膜表面の mucin を増加させることで抑制することを示した¹³⁾。このように、六君子湯は胃の防禦因子を増強させることがわかる。

六君子湯は消化管ホルモンの分泌にも影響する。最近の Naito らの研究では、六君子湯はヒト血清中の somatostatin や gastrin の濃度を上昇させ、motilin や VIP (vasoactive intestinal peptide) には影響しないことが二重盲検法によって示されている¹⁴⁾。

●六君子湯の構成生薬とその作用機序

上記のような六君子湯の効果は、その構成生薬の相加的、相乗的作用によるものである。また、各生薬は、薬理作用を持つ多数の化学物質の集合体である。このことが、漢方薬が複数の生薬から成立していることの意義でもある。六君子湯の構成生薬は、人參、白朮、茯苓、甘草、陳皮、半夏、

生姜、大棗の8種類である。以下、主なものの薬理作用について概説する。

(1) 生姜 (しょうきょう)

ショウガ科 (*Zingiberaceae*) のショウガ *Zingiber officinale* Roscoe の根茎である。この生薬が、六君子湯の functional dyspepsia に対する作用の中心的な役割を担っていると考えられる。Suekawaらは、生姜の成分 6-shogaol と 6-gingerol が胃の攣縮を抑制することを示した¹⁵⁾。Sharmaらは、ラットを用いた実験で、cisplatin で惹起される胃排出能遅延に対し、生姜の ethanol 抽出物および生姜汁が遅延を回復させる効果をもつことを示した¹⁶⁾。Guptaらは、ラットに pyrogallol で惹起した胃排出能遅延に対しても、生姜のアセトン抽出物がその回復効果をもつこと、ならびにこの効果は vitamin C と vitamin E とを同時に併用させるとより強力になることを示した¹⁷⁾。また、Shibataらは、乾燥生姜 (乾姜) が胃幽門部の収縮を刺激することを示した¹⁸⁾。Sharmaらは、イヌを用いて、cisplatin で誘発した嘔吐に対し生姜の acetone 抽出物が有効であったこと、apomorphine 誘発性嘔吐には無効であったこと、などを示した¹⁹⁾。胃粘膜病変に関する作用としては、Yamaharaらがラットを用いた実験で、塩酸—ethanol 惹起性胃病変に対し、生姜の成分 zingiberene と 6-gingerol が抑制作用をもつことを示した²⁰⁾。

(2) 人參 (にんじん)

ウコギ科 (*Araliaceae*) のオタネニンジン *Panax ginseng* C. A. Meyer (*Panax schinseng* Nees) の細根を除いた根である。調製法により、白參、生干人參、御種人參、紅參などがある。大脳皮質の刺激により血圧降下や呼吸促進、インシュリン作用の増強、赤血球数・ヘモグロビン増加などの作用が認められている。

Yamaharaらによれば、ラットの塩酸—ethanol 惹起性胃潰瘍モデルにおいて、人參の methanol 抽出物、とくに saponin 成分が胃粘膜防禦作用を持つことが明らかとなった²¹⁾。Sunらは、同様のモデルにおいて acid polysaccharide が同様の作用を持つこと、そしてその作用が GL-4 という分画にあることを示した^{22, 23)}。Suzukiらは、ラットを用いた実験で、人參の ethanol 抽出物が胃酸の分泌を抑制すること、しかし pepsin 活性に

は影響しないことを示した。また、その作用が 2-deoxy-D-glucose や baclofen による胃酸分泌を抑制するものであることから、中枢神経を介するものであることを示している²⁴⁾。Nguyenらは、人參中に含まれる majonoside-R2 が、心理的ストレスを与えたマウスにおいて胃病変の発生を抑制することを示している²⁵⁾。Jeongは、人參の種々の溶媒による分画を行い、塩酸—ethanol, aspirin などによる胃の障害に対し butanol 分画に最も防禦活性が高いこと、この分画が mucin の分泌を増大させること、malondialdehyde の生成および H⁺/K⁺ ATPase 活性を抑制することを示した²⁶⁾。

(3) 半夏 (はんげ)

サトイモ科 (*Araceae*) のカラスビシャク *Pinellia ternata* Breitenbach のコルク層を除いた塊茎である。類似生薬に水半夏、掌葉半夏などがある。漢方では、鎮嘔、鎮吐、鎮咳、去痰などの目的で方剤に配合される。

Makiらは、半夏の成分のうち、arabitan を主とする多糖類が制吐作用をもつことを示した²⁷⁾。Nijimaらは、ラットを用いた実験で、半夏の熱水抽出物が迷走神経胃枝を刺激すること、apomorphine や硫酸銅による迷走神経胃枝抑制作用に拮抗すること、などを示した²⁸⁾。Kurataらによれば、半夏のこの作用は、globulin 分画の 6KDP という glycoprotein にあることがわかって²⁹⁾。

(4) 白朮 (びやくじゅつ)

キク科 (*Compositae*) のオケラ *Atractylodes japonica* Koidzumi ex Kitamura 又はオオバナオケラ *Atractylodes ovata* De Candolle の根茎。精油を含む。漢方でいう水毒を除く要薬として、腎臓機能の減退による尿量の減少または頻尿、身体疼痛、胃腸炎、浮腫などに応用する。

Sakuraiらは、ラットを用いて、白朮に含まれる (6E, 12E)-tetradecadiene-8, 10-diene-1, 3-diol (TDEYA) が、indomethacin 誘導性および虚血—再還流胃潰瘍モデルにおいて病変を抑制することを示し、その作用は、TDEYA の経口投与に起こる、胃組織における xanthine oxidase 活性上昇を抑えることによるものであることを示した³⁰⁾。さらに Satohらは、白朮の成分 atractylon が Na⁺, K⁺-ATPase 活性を減弱させ、この

酵素の特異的阻害剤であることを示した³¹⁾。

(5) 茯苓 (ぶくりょう)

サルノコシカケ科 (*Polyporaceae*) のマツホド *Poria cocos* Wolfの菌核で通例、外層をほとんど除いたものである。

Satohらは、茯苓の成分ergosterolが抗胃潰瘍効果をもち、それはH, K-ATPase活性の抑制によるものであることを示した³²⁾。

(6) 甘草 (かんぞう)

マメ科 (*Leguminosae*) の*Glycyrrhiza uralensis* Fischer, *Glycyrrhiza glabra* Linne又はその他同属植物の根及びストロンで、ときには周皮を除いて用いる。Glycyrrhizinを多く含む。鎮痛や抗炎症作用、抗アレルギー作用のあることが見い出されている。

Ishiiらは、甘草の成分FM-100をラット、イヌに投与した結果、gastrinの分泌が増大することを示した³³⁾。Watanabeらは、イヌを用いた実験で、FM-100がsecretin分泌を増大させることを示した³⁴⁾。またDehpourらは、甘草およびその類縁生薬でaspirinをコートした場合、aspirin自体による胃潰瘍の発生をほぼ半減させることを示した³⁵⁾。

以上のように、六君子湯は、臨床試験や動物実験によるデータが示す通り、functional dyspepsiaに対する効果は科学的に検証されている。使用に際しては、甘草がときに偽アルドステロン症を起こす他は、大きなトラブルが少ない、安全な処方であると考えられる。

2. 黄連解毒湯 (おうれんげどくとう)

出典：「傷寒論」

構成生薬：黄連、黄芩、黄柏、山梔子

使用目標：漢方薬の代表的な苦味健胃薬である。

本方は体力が充実して暑がりの患者に用いられる。腹部には力があり心窩部に抵抗感を認める例に用いる。functional dyspepsiaにも適応があるし、器質的変化を伴う胃炎にも適応となる。二日酔いで顔が赤らんでいる時などに服用すると二日酔いの諸症状がすっきりする。

●黄連解毒湯の臨床効果に関する evidences

現在のところ、黄連解毒湯については、functional dyspepsiaに対する二重盲検法などを用い

た臨床的検討による評価は、筆者の知る限りにおいてなされていないようである。

この処方、胃疾患に限らず、「熱を清する」目的で使用される。脳血管障害、高血圧などにもよく使われる。体格のよい「実証」タイプの患者に用いられる。「比較的体力があり、のぼせ気味で、いらいらする傾向のあるものに用いる」とされる。functional dyspepsiaにおいては潰瘍型、逆流型が適応となるであろう。

●黄連解毒湯の胃に対する作用機序

Ohtaらによると、ラットを用いて水浸ストレスによる胃粘膜病変を起こす実験で、黄連解毒湯はこの病変の発生を抑制した³⁶⁾。またOhtaらは、黄連解毒湯が胃粘膜の過酸化脂質濃度やxanthine oxidase活性、myeloperoxidase活性などを低下させることを示した³⁷⁾。Yamasakiらは、ラットを用いた実験で、黄連解毒湯がpancreatinの蛋白分解能をin vitroで抑制し、卵albuminの消化をin vivoで遅延させることを示した³⁸⁾。Suenagaらは、ラットを用いて、黄連解毒湯がtaurocholateで誘導した胃粘膜病変を抑制すること、それは胃酸の胃内への分泌を抑制することによることを示した³⁹⁾。Tasakeらは、ラットを用いた一連の実験で、黄連解毒湯がethanolおよびaspirinで誘導した胃粘膜病変をsucralfate, proglumideなどと同様に抑制すること⁴⁰⁾、黄連解毒湯はhistamine, carbacholで誘導された胃酸分泌には影響を与えないが、2-deoxy-D-glucoseで誘導したものに対してはこれを抑制すること⁴¹⁾、黄連解毒湯の胃粘膜保護作用と胃酸分泌抑制作用は別々の生薬によって発揮されること⁴²⁾、などを示している。

●黄連解毒湯の構成生薬とその作用機序

黄連解毒湯は、黄連、黄芩、黄柏、山梔子の4種類からなる。

(1) 黄連 (おうれん)

キンボウゲ科 (*Ranunculaceae*) のオウレン *Coptis japonica* Makino又はその他同属植物の根茎である。消炎性苦味健胃薬、鎮静薬として、精神不安、心下部のつかえ、吐下、腹痛、出血などの症状に応用される。

上述のように、Takaseらによると、黄連と黄

柏が胃粘膜保護作用と胃酸分泌抑制作用を持つ⁴²⁾。Hiranoらは、coptisine, 8-oxocoptisineの2つの胃粘膜保護作用をもつ物質を黄連から単離し、その作用はcimetidine, sucralfateよりも強いことを示した⁴³⁾。Satohらは、黄連がH, K-ATPaseを抑制することを示している⁴⁴⁾。

(2) 黄芩 (おうごん)

シソ科 (*Labiatae*) のコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgiの周皮を除いた根。新根で質の充実した「子芩」(条芩, 枝芩, 丸軸), 根の先端部の「尖芩」, 老根の木部の一部が腐朽した「宿芩」(枯芩), 破碎され片状となった「片芩」(平手) などがある。消炎薬, 解熱薬として, 黄疸, 呼吸器感染症, 胃炎, 腸炎などに応用する。

黄芩はbaicalin, baicalein, wogoninという物質を含んでおり, これらは12-lipoxygenase inhibitorとしてarachidonate cascadeを抑制することはよく知られている。すなわち, 黄芩は抗炎症作用をもつことは明らかである⁴⁵⁾。

例えば, Chenらは, baicalin, baicalein, wogoninが, LPSで誘導されるNO産生を抑制し, これはinducible nitric oxide synthase (iNOS)の誘導を抑えることによるものであることを示した。またwogoninはLPSで誘導されるcyclooxygenase-2 (COX-2)の誘導を抑制することを示した⁴⁶⁾。

(3) 黄柏 (おうばく)

ミカン科 (*Rutaceae*) のキハダ *Phellodendron amurense* Ruprecht又はその他同属植物の周皮を除いた樹皮。板状で味はきわめて苦く, 粘性があり, berberineを主成分とする。漢方では, 消炎性収斂剤として, 下半身の炎症や充血, 黄疸, 下痢などの症状に用いられる。

Linらのラットを用いた実験によると, berberineは, carbacholあるいはKClで誘発された胃の収縮を抑制し, それはcalcium ionの細胞内への流入を抑制することによるものであることが示された⁴⁷⁾。

(4) 山梔子 (さんしし)

アカネ科 (*Rubiaceae*) のクチナシ *Gardenia jasminoides* Ellis又はその他近縁植物の果実。果実の長い形状のものは水梔子として区別する。漢方では, 精神不安や充血, 吐血および血尿, 下血, 黄疸などを伴う疾病に, 消炎, 止血, 解熱, 鎮痛薬

として配合される。

Aburadaらのラット胃還流モデルによれば, 山梔子の成分であるgenipinは弱い抗choline作用をもち, carbacholによる胃酸分泌を抑制する。またgenipinはラットの胆汁排泄を促進させる作用をもつことも示された⁴⁸⁾。

黄連解毒湯のfunctional dyspepsiaに対する効果は, 六君子湯ほどevidence的にはまだ確立されてはいないが, 胃痛を伴うタイプには相当の効果があるので, 積極的に使われてよいと考えられる。

3. 半夏瀉心湯 (はんげしゃしんとう)

出典: 「傷寒論」

構成生薬: 半夏, 黄芩, 乾姜, 人參, 甘草, 黄連, 大棗

使用目標: 苦味健胃薬として広汎に使用される漢方薬であるが, 過敏性腸症候群や不眠症をはじめ, 精神神経疾患, 心身症にも用いるが, その使用目標としては

- 1) 体格中等度のもの
- 2) 心窩部のつかえ感があったり食後のもたれ感がある。
- 3) 腹診上心下痞硬 (心窩部の抵抗・圧痛) を認める。
- 4) 腹鳴
- 5) 口内炎を起こしやすい。
- 5) 時に下痢することがある。

この中では腹鳴, 心下痞硬が典型的半夏瀉心湯の使用目標である。

●半夏瀉心湯の臨床効果に関する evidences

この処方は, 「胃の痞えを取る」目的で使用される。体質的には虚から, 実・虚のどちらでもない「中間証」の患者によく用いられ, 「みぞおちがつかえ, ときに悪心, 嘔吐があり食欲不振で腹が鳴って軟便または下痢の傾向のあるものに用いる」とされる。

原澤らは, 半夏瀉心湯の胃排出能に及ぼす影響と臨床治療効果についての検討を行った。functional dyspepsiaの患者に対し半夏瀉心湯を連日投与し, acetoaminophen法を用いて胃排出能を測定したところ, 2週間で投与前に比べて胃排出能の促進が見られている¹²⁾。

●半夏瀉心湯の胃に対する作用機序

Kaseらは、ラットを用いて、半夏瀉心湯がethanol誘発性胃損傷を抑制するが、水浸拘束性ストレスによる胃粘膜病変を抑制しないこと、また、半夏瀉心湯は胃酸分泌を抑制しないこと、胃排出能を促進すること、apomorphine誘発性嘔吐は抑制するが硫酸銅誘発のものは抑制しないこと、などを示した⁴⁹⁾。Yamasakiらは、ラットを用いて、半夏瀉心湯がpancreatinの蛋白消化活性を50%以上低下させることを示した⁵⁰⁾。Liらは、ラットに水浸拘束性ストレスを与え胃粘膜病変を形成する実験で、半夏瀉心湯の前投与により胃のmucin含量の低下を抑制できること、また視床下部のnoradrenaline, 5-hydroxytryptamineの減少と中間代謝産物の増加に対してこれを抑制すること、などを示した⁵¹⁾。Kaseらは、半夏瀉心湯がラットの血中prostaglandin E2濃度を低下させるメカニズムについて検索を行い、cyclooxygenase-2の抑制によるものであることを示した⁵²⁾。Naitoらは、半夏瀉心湯が健常人の消化管peptidesの分泌に与える影響を調べ、somatostatin, motilin, gastrinの濃度を上昇させることを示した⁵³⁾。

●半夏瀉心湯の構成生薬とその作用機序

半夏瀉心湯の構成生薬はすべて、六君子湯または黄連解毒湯のいずれかに含まれるので、ここでは説明を省略する。

半夏瀉心湯は制吐作用をもつ生薬が多く配合されている。嘔気の強い場合にもっと用いられて良い処方であると考えられる。

4. その他に用いられる処方

茯苓飲：胃にガスが溜まって苦しく、ゲップが出ると楽になる。腹診上心下痞硬、胃内停水（胃の中の水分が空気と一緒に音を出す）を呈する。胃切除後の機能的狭窄の時などに用いられる。

安中散：体格虚弱で、上腹部痛、胸焼けを主訴とし、悪心嘔吐、ゲップなどを認める例に用いられる。冷えがあり、腹診上は弾力がなく時に腹部動悸（大動脈の拍動）を触れる。

最後に

漢方薬、漢方処方、多数の化学物質を構成物

として含む生薬が、独自の割合で調合されてきており、その薬理作用は個々の化学物質の作用の単なる和では説明できない。また、漢方薬は、各構成生薬が備えている効果を相加・相乗的に引き出し、望ましくない副作用はこれを減じるように、組み合わせが長年の経験により工夫されている。だからこそ、漢方薬の作用は処方単位で考えられるべきであるし、その運用、評価に関しても処方単位でなされるべきである。

西洋医学（現代医学）では、同じ症状、検査所見を呈し、同じ病名が付けられた2名の患者に、同じ薬が投与されることはごく当然であるが、漢方薬は「証」、すなわち患者の症状や体質を含めた状態に合わせて投与するのが原則である。2人の患者の「証」が異なれば、2人に同じ漢方薬が処方されることは通常ない。したがって、「証」を考慮せずに漢方薬を二重盲検法などで評価することは、漢方を使う我々の側からすると漢方薬を正當に評価しているとは考えがたい。しかしながら、漢方薬を何らかの客観的、科学的な方法で評価することは避けては通れないことであり、そこに漢方の進歩もあるのではないかと考えられる。

今回のテーマであるfunctional dyspepsiaは、西洋医学における病態が、漢方における「証」と比較的結びつき易いものであろう。今回紹介した六君子湯などは、西洋医学的な評価法においても一定の効果が認められ、functional dyspepsiaの病名が付いた患者に投与すれば一定の効果が得られるので、この疾患には使いやすい処方である。もちろん、漢方処方「証」を考慮して用いられれば、さらに強力な効果が得られることは言うまでもない。各functional dyspepsiaの患者の「証」にあわせて、この3種類を中心として漢方薬を使い分けることができれば、診療の幅が一層広がるに違いない。

●文献

- 1) 三好秋馬, 他: 胃炎(急性胃炎および慢性胃炎の急性増悪期)に対するTJ-43ツムラ六君子湯の臨床評価. 診断と治療 4: 789-810. 1991.
- 2) 竹本忠良, 他: 上腹部愁訴を有する胃炎に対するTJ-43ツムラ六君子湯の臨床的有用性の検討. 消化器科 12: 223-234. 1990.
- 3) 三好秋馬, 他: 慢性胃炎などの不定の消化器愁訴に対

- する TJ-43 ツムラ六君子湯の臨床評価. *Prog. Med.* 11 : 1605-1031, 1991.
- 4) Tatsuta M. et al. Effect of treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 7 : 459-462, 1993.
- 5) 原澤 茂, 他 : 運動不全型の上腹部愁訴 (dysmotility-like dyspepsia) に対する TJ-43 六君子湯の多施設共同市販後臨床試験. *医学のあゆみ* 187 : 207-229, 1998.
- 6) 原澤 茂, 他 : TJ-43 ツムラ六君子湯の胃排出能に及ぼす影響と臨床治療効果についての検討. *消化器科* 12 : 215-222, 1990.
- 7) 須山哲次, 他 : 胃炎・上腹部不定愁訴 (NUD) の漢方治療. *医学のあゆみ* 167 : 735-740, 1993.
- 8) Hayakawa T., et al. Liu-jun-zi-tang, a kampo medicine, promotes adaptive relaxation in isolated guinea pig stomachs. *Drugs. Exp. Clin. Res.* 25 : 211-218, 1999.
- 9) 佐藤 弘, 他 : 漢方製剤の胃分泌に及ぼす影響について. *Pharma. Med* 6 : 87-, 1988.
- 10) 緒方優美, 他 : ラットエタノール潰瘍に伴う胃粘液量変動に対する六君子湯の効果. *診断と治療* 80 : 1257-1261, 1992.
- 11) Arakawa T. et al. Gastroprotection by Liu-jun-zi-tang (TJ-43): possible mediation of nitric oxide but not prostaglandins or sulfhydryls. *Drugs. Exp. Clin. Res.* 25 : 207-210, 1999.
- 12) 原澤 茂, 他 : 漢方薬の胃機能改善作用. *医学のあゆみ* 167 : 731-734, 1993.
- 13) Goso Y., et al. Effects of traditional herbal medicine on gastric mucin against ethanol-induced gastric injury in rats. *Comp. Biochem. Physiol. C.Pharmacol. Toxicol. Endocrinol.* 113 : 17-21, 1996.
- 14) Naito T. et al. Rikkunshi-to raises levels of somatostatin and gastrin in human plasma. *Biol. Pharm. Bull.* 24 : 841-842, 2001.
- 15) Suekawa M. et al. Pharmacological studies on ginger. I. Pharmacological actions of pungent constituents, (6)-gingerol and (6)-shogaol. *J.Pharmacobiodyn.* 7 : 836-848, 1984.
- 16) Sharma S.S., et al. Reversal of cisplatin-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). *J. Ethnopharmacol.* 62 : 49-55, 1998.
- 17) Gupta Y.K., et al. Reversal of pyrogallol-induced delay in gastric emptying in rats by ginger (*Zingiber officinale*). *Methods. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 23 : 501-503, 2001.
- 18) Shibata C., et al. The herbal medicine Dai-kenchu-tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 126 : 918-924, 1999.
- 19) Sharma S.S., et al. Antiemetic efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) against cisplatin-induced emesis in dogs. *J.Ethnopharmacol.* 57 : 93-96, 1997.
- 20) Yamahara J., et al. The anti-ulcer effect in rats of ginger constituents. *J. Ethnopharmacol.* 23 : 299-304, 1988.
- 21) Yamahara J., et al. Anti-ulcer action of *Panax japonicus* rhizome. *J. Ethnopharmacol.* 19 : 95-101, 1987.
- 22) Sun X.B., et al. Cytoprotective activity of peptic polysaccharides from the root of *Panax ginseng*. *J.Ethnopharmacol.* 31 : 101-107, 1991.
- 23) Sun X.B., et al. Anti-ulcer activity and mode of action of the polysaccharide fraction from the leaves of *Panax ginseng*. *Planta Med.* 58 : 432-435, 1992.
- 24) Suzuki Y., et al. Effects of tissue cultured ginseng on gastric secretion and pepsin activity. *Yakugaku Zasshi* 111 : 770-774, 1991.
- 25) Nguyen T.T., et al. Effects of majonoside-R2 on pentobarbital sleep and gastric lesion in psychologically stressed mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 53 : 957-963, 1996.
- 26) Jeong C.S. Effect of butanol fraction of *Panax ginseng* head on gastric lesion and ulcer. *Arch. Pharm. Res.* 25 : 61-66, 2002.
- 27) Maki T., et al. An anti-emetic principle of *Pinellia ternate* tuber. *Planta Med.* 53 : 410-414, 1987.
- 28) Nijjima A., et al. Effect of *Pinellia ternate* tuber on the efferent activity of the gastric vagus nerve in the rat. *Brain Res. Bull.* 32 : 103-106, 1993.
- 29) Kurata K., et al. Quantitative analysis of anti-emetic principle in the tubers of *Pinellia ternate* enzyme immunoassay. *Planta Med.* 64 : 645-648, 1998.
- 30) Sakurai T., et al. Effects of the acetylene compound from *Atractyloides* rhizome on experimental gastric ulcers induced by active oxygen species. *Biol. Pharm. Bull.* 17 : 1364-1368, 1994.
- 31) Satoh K., et al. Specific inhibition of Na⁺, K⁺(+)-ATPase activity by atractylon, a major component of byakujustu, by interaction with enzyme in the E2 state. *Biochem. Pharmacol.* 51 : 339-343, 1996.
- 32) Satoh K., et al. The effects if kampo-formulation and the constituting crude drugs, prescribed for the treatment of peptic ulcer on H, K-ATPase activity. *Yakugaku Zasshi* 121 : 173-178, 2001.
- 33) Ishii Y., et al. Effects of FM100, a fraction of licorice root, on serum gastrin concentration in rats and dogs. *Jpn. J. Pharmacol.* 32 : 23-27, 1982.
- 34) Watanabe S.I., et al. Release of secretin by licorice extract in dogs. *Pancreas* 1 : 449-454, 1986.
- 35) Dehpour A.R., et al. The protective effect of licorice components and their derivatives against gastric ulcer induced by aspirin in rats. *J.Pharm. Pharmacol.* 46 : 148-149, 1994.
- 36) Ohta Y., et al. Therapeutic effect of Oren-gedoku-to extract on stress induced acute gastric mucosal lesions in rats. *Phytother. Res.* 13 : 588-592, 1999.
- 37) Ohta Y., et al. Preventive effect of Oren-gedoku-to (*Huanglian-Jie-Du-Tang*) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats. *J. Ethnopharmacol.* 67 : 277-284, 1999.

- 38) Yamasaki K., et al. Effects of preparations of Chinese medicinal prescriptions on digestive enzymes in vitro and in vivo. *Biol. Pharm. Bull.* 21 : 133-139, 1998.
- 39) Suenaga T., et al. Mechanism of protective effects of oren-gedoku-to and san'ou-syashin-to on the gastric mucosa. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 98 : 319-325, 1991.
- 40) Takase H., et al. Pharmacological studies of some blend traditional Chinese medicines on gastric functions. (1). The effects of oren-gedoku-to (OGT), san'o-syashin-to (SST), antyu-san (AS) and dai-saiko-to (DST) on ethanol and aspirin-induced injury of gastric mucosal barrier. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 89 : 299-306, 1987.
- 41) Takase H., et al. Pharmacological studies of some traditional Chinese medicines on gastric functions. (2). The effects of oren-gedoku-to (OGT), san'o-syashin-to (SST), antyu-san (AS) and dai-saiko-to (DST) on gastric acid secretion in rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 91 : 309-317, 1988.
- 42) Takase H., et al. Features of the anti-ulcer effects of Oren-gedoku-to (a traditional Chinese medicine) and its component herb drugs. *Jpn. J. Pharmacol.* 49 : 301-308, 1989.
- 43) Hirano H., et al. Gastric-Mucous membrane protection activity of coptisine derivatives. *Biol. Pharm. Bull.* 24, 1277-1281, 2001.
- 44) Satoh K., et al. The effects of kampo-formulation and the constituting crude drugs, prescribed for the treatment of peptic ulcer on H, K-ATPase activity. *Yakugaku Zasshi* 121 : 173-178, 2001.
- 45) Nadler J.L., et al. Specific action of the lipooxygenase pathway in mediating angiotensin II-induced aldosterone synthesis in isolated adrenal glomerulosa cells. *J. Clin. Invest.* 80 : 1763-1769, 1987.
- 46) Chen Y.C., et al. Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide. *Biochem. Pharmacol.* 61 : 1417-1427, 2001.
- 47) Lin W.C. Relaxant effects of berberine on the rat fundus. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* 90 : 333-346, 1995.
- 48) Aburada M., et al. Pharmacological studies of gardenia fruit. V. Mechanisms of inhibitory effect of genipin on gastric acid secretion and its facilitatory effect on bile secretion in rats. *J. Pharmacobiodyn.* 3 : 423-433, 1980.
- 49) Kase Y., et al. The effects of hange-shashin-to on gastric function in comparison with sho-saiko-to. *Biol. Pharm. Bull.* 20 : 1155-1159, 1997.
- 50) Yamasaki K., et al. Effects of preparations of Chinese medicinal prescriptions on digestive enzymes in vitro and in vivo. *Biol. Pharm. Bull.* 21 : 133-139, 1998.
- 51) Li J., et al. Protective effects of Hange-shashin-to on water-immersion restraint stress-induced gastric ulcers. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 20 : 31-37, 1998.
- 52) Kase Y., et al. Mechanisms by which Hange-shashin-to reduces prostaglandin E2 levels. *Biol. Pharm. Bull.* 21 : 1277-1281, 1998.
- 53) Naito T., et al. Hange-shashin-to raises levels of somatostatin, motilin, and gastrin in the plasma of healthy subjects. *Biol. Pharm. Bull.* 25 : 327-331, 2002.

末梢神経障害の漢方治療について

弘前大学医学部 老年科学講座 東洋医学研究室 入江祥史
慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

末梢神経障害の漢方治療について

弘前大学医学部 老年科学講座 東洋医学研究室 入江祥史

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

はじめに

前回の「functional dyspepsiaの漢方治療について」に続いて内科医がよく遭遇する疾患、しかも通常の西洋医学的なアプローチではなかなかうまくいかないような疾患ということで今回は末梢神経障害を取り上げる。

高齢社会を迎えて日常診療で末梢神経障害を診察する機会は多い。本稿では末梢神経障害に用いられる漢方薬について解説し、次に報告の多い八味地黄丸・牛車腎気丸を中心とした糖尿病性神経障害に関する漢方治療の実際、漢方薬の効果について作用機序などを紹介する。

末梢神経障害に用いられる漢方薬

1. 八味地黄丸（はちみじおうがん）

出典：「金匱要略」

構成生薬：地黄，山茱萸，山薬，沢瀉，茯苓，牡丹皮，桂皮，附子

2. 牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）

出典：「濟生方」

構成生薬：「八味地黄丸」＋牛膝，車前子

この2処方によく似た処方であり、「牛車腎気丸」は「八味地黄丸」にさらに牛膝（ごしつ）と車前子（しゃぜんし）を加えたものである。使用目標としては高齢者に用いられることが圧倒的に多く、胃腸が丈夫であるが、下半身から衰えてくるタイプに用いられる。つまり自覚的には腰痛、性欲減退、排尿障害（頻尿、夜間尿など）、足底の不快なほてり感などである。胃腸虚弱で本処方服用後に食欲低下、下痢などが起こる場合は不適応である。

他覚的には腹部の診察において臍の下の正中が力なく、圧迫すると指が抵抗なく皮下に入っていくような感覚を覚える（小腹不仁：しょうふくふ

じん）。深いところで鉛筆の芯のようなものを触れることもある（正中芯：せいちゅうしん）。また、下腹部全体の緊張が減弱していることも目標となる。

末梢神経障害の他、前立腺肥大、膀胱炎、尿閉、尿失禁、陰萎、腰痛、高血圧症、耳鳴りなどに応用される。

牛車腎気丸は八味地黄丸に牛膝と車前子に加わることで下肢の知覚障害が一層顕著な例や下腿浮腫を認めるような例に用いられる。

3. 桂枝加朮附湯（けいしかじゅつぶとう）

出典：「方機」

構成生薬：桂皮，芍薬，大棗，甘草，生姜，蒼朮，附子

冷え性で比較的体力のないものの、四肢の痛み、しびれに用いる。症状が湿気、冷えより増悪する。例えば雨や寒冷により痛み、しびれが悪化するような場合は適応となる。

4. 疎経活血湯（そけいかっけつとう）

出典：「万病回春」

構成生薬：当帰，芍薬，川芎，地黄，桃仁，茯苓，蒼朮，牛膝，威靈仙，防己，羌活，防風，竜胆，陳皮，白芷，甘草，生姜

とくに腰より下に発した痛み、しびれを目標に用いる。また、飲酒により症状の悪化をみる。

5. 当帰四逆加呉茱萸生姜湯（とうきしぎやくかごしゅゆしょうきょうとう）

出典：「傷寒論」

構成生薬：桂皮，芍薬，大棗，甘草，生姜，当帰，木通，細辛，呉茱萸

自覚的に冷えを覚える例で、冬季にしもやけができるような末梢循環不全を伴うしびれ、痛みに対して用いる。腰痛、月経痛などにも応用される。

糖尿病性神経障害における漢方治療

糖尿病性神経障害では、体性神経が障害されると、通常左右対称性に起こるしびれ感、電撃痛、灼熱痛などと称される四肢の疼痛、知覚低下などが生じ、自律神経が障害されると、神経因性膀胱、起立性低血圧、胃無力症、便秘などが起こる。その機序は次のように考えられている。高血糖の持続による末梢神経神経の細胞内 glucose 濃度の上昇により aldose reductase の活性化が起き、代謝物としての sorbitol が蓄積し (polyol 代謝経路の亢進) 細胞内外の浸透圧差を生じることで疼痛やしびれ感などが起こる。また、細胞内 glucose 濃度の上昇は myoinositol の神経細胞への取り込みを競合阻害するため、これにより phosphoinositide が減少して Na/K ATPase 活性の低下を来し、Na 依存性アミノ酸取り込みが障害されるために神経細胞の栄養障害が起こる。さらにこれは軸索流低下を起し、Schwann 細胞の脱落 (脱髄) をも引き起こす。これらのプロセスには、糖尿病の本質であるところの血管障害、つまり神経栄養血管 vaso nervorum の障害による神経への栄養障害も深く絡んでいるとされている。

糖尿病性神経障害の治療では、糖尿病そのもののコントロールがもっとも大切であるが、薬剤として aldose reductase 阻害剤が頻繁に使われている。また、抗不整脈薬の塩酸 mexiletine が、lido-caine の誘導体であり脱分極時に神経細胞内へ Na の流入を抑制することで痛覚伝達を抑制する作用を持つことから、使用されることがある。しかし、いずれも効果は満足の行くものとは言い難い。

以下に糖尿病性神経障害における八味地黄丸と牛車腎気丸に関する臨床的エビデンス、その作用機序に関する基礎的根拠についての研究について触れる。

●八味地黄丸・牛車腎気丸の臨床的効果に関する evidences

石垣ら¹⁾は、糖尿病性神経障害79例に対し牛車腎気丸の効果を多施設臨床試験で検討した。ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒7.5g/日を12週間以上投与した結果、しびれ感に対し全体で81.3%の有効率が得られ、冷感(78.1%)、下肢痛(71.0%)、腰部および下肢の脱力感(66.7%)などにも改善

が見られた。これ以外にも多尿、全身倦怠感、口渇、ほてり感、肩凝りなどにも50%以上の改善率が得られ、性欲減退(35.7%)、腰痛(30.0%)、陰萎(10.0%)などについても低いながらも改善傾向が見られた。他覚所見では、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、振動覚については有意な変化は得られなかったが、運動神経伝導速度では46.75m/secから50.80m/secへと改善が見られた。空腹時血糖値は有意な改善を見たが、食後2時間値には改善は見られなかった。

坂本ら²⁾は、糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果を、ビタミンB₁₂製剤(methylcobalamin)との比較により検討している。糖尿病患者76名を封筒法により2群に分け、牛車腎気丸7.5g/日またはmethylcobalamin 1.5mg/日の一方を投与し、12週間以上観察を行ったところ、牛車腎気丸投与群において自覚症状のいくつかに有意な改善を見た。特に、しびれ感に対しては69.8%という高い改善度が見られ(methylcobalamin投与群では37.1%)ている。他にも性欲減退/陰萎に対しては29.6%(同13.3%)、下肢痛に対しては62.5%(同38.1%)など、牛車腎気丸の効果が見られており、脱力感や火照り感などに対しても、有意ではないが高い改善率を示すデータが得られている。しかし、膝蓋腱、アキレス腱反射、振動覚などの神経学的所見、運動神経ならびに知覚神経伝導速度には影響が見られず、OGTT 2時間値やHbA_{1c}、血清コレステロール値などの生化学的検査にも2つの投与群で差が見られず、他覚所見の改善は得られなかった。また、この研究では重症度や罹病期間の違いによる効果の検討もなされているが、重症例、罹病期間の短いもの(5~10年)に有効例が多く、軽度もしくは極めて重症な例、10年以上の罹病期間のものでは改善が見られなかった。

伊東ら³⁾は、糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果を多施設臨床試験で検討した。29例にツムラ牛車腎気丸7.5g/日を12週間投与し、投与前後の症状の変化を見た結果、下肢の冷感(62.5%)、下肢痛(56.3%)、しびれ感(56.0%)に牛車腎気丸が有効であるという結果が得られている。また、立ちくらみ、排尿障害(20.0%)、便秘(15.4%)等の自律神経障害症状の改善をも報告している。しかし他覚所見については坂本ら

と同様に、HbA_{1c}、心電図R-R間隔の変動などについて調べられ、変化が見られなかった。

佐藤ら⁴⁾も、糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果を12週間投与にて見ているが、脱力、全身倦怠感、夜間頻尿、皮膚掻痒感などに60～100%の高い改善率を認め、四肢のしびれや痛みなどの自覚症状は改善、便秘、口渇、性欲減退などには効果を認めていない。

Tawataら⁵⁾は、二重盲検法を用いて牛車腎気丸の効果を検討している。自覚症状および振動覚異常のある糖尿病性神経障害患者に対し、牛車腎気丸7.5g/日を3カ月間投与したところしびれ感や冷感の改善が見られた。また2カ月間wash outを行うと症状の悪化が見られた。振動覚についても上下肢とも改善が見られた。糖化hemoglobinについては効果が見られなかった。

羽柴⁶⁾は、牛車腎気丸とaldose reductase阻害剤のひとつeparlestatとの併用効果に関する検討を行っている。eparlestatを12週間以上投与中の糖尿病患者11例に牛車腎気丸7.5g/日を追加投与し、12週間経過を観察したところ、しびれ感(80%)、冷感(66.7%)、知覚低下(50%)などに改善が見られ、夜間頻尿、ふらつき、目のかすみ、立ちくらみ、口渇については効果が低かった。

これらの報告から、牛車腎気丸は糖尿病性神経障害の患者の自覚症状の改善に有用であるといえよう。また、罹病期間は短い方がより効果があるようである。一方で、他覚的症狀の改善効果については評価が分かれており、糖化hemoglobinの改善などについては効果が見られないことから、牛車腎気丸が糖尿病そのものの進行を抑える効果を持つかどうかについては疑問が残る。ただし、ここに紹介したいずれの研究においても重篤な副作用が報告されていないことは特筆に値すると思われる。

●八味地黄丸・牛車腎気丸の作用機序について

漢方薬の作用機序を科学的に明らかにするために、種々の動物実験が行われている。

Nishizawaら⁷⁾は、streptozotocinで誘導した糖尿病性神経障害モデルラットに牛車腎気丸(100mg/100g body/日)を16週に渡り投与したところ、座骨神経伝導速度の低下の有意な改善が

見られたと報告した。しかしglucose, sorbitol, fructose, myo-inositolなどの生化学的な変化は見られなかった。

Suzukiら⁸⁾は、牛車腎気丸の鎮痛効果について実験を行った。streptozotocinで糖尿病を誘導した疾患モデルマウスを用い、牛車腎気丸を経口投与(0.1～1.0g/kg)したところ、0.3g/kgで鎮痛効果が見られた。この効果は抗dynorphin抗体、およびk-opioid antagonistであるbinaltorphimineの投与にて抑制された。また、牛車腎気丸から附子を抜いた製剤を投与すると鎮痛効果は減弱した(後述)。

会田ら⁹⁾は、糖尿病性神経障害の成因に関係するaldose reductase活性に対し牛車腎気丸が及ぼす影響について報告している。ラットの眼レンズより調整したaldose reductaseを牛車腎気丸、八味地黄丸エキス(10⁻³～10⁻¹mg/ml)の存在下で基質と反応させた結果、glucoseおよびDL-glyceraldehydeを基質とした場合、牛車腎気丸で38.7%、72.6%、八味地黄丸で28.9%、60.6%の阻害効果(最大)がそれぞれ得られた。また、これらの漢方薬がsorbitol蓄積に及ぼす効果についても検討されている。ヒト赤血球をこれらの漢方薬の存在下でインキュベートし赤血球内のsorbitol蓄積を見たところ、牛車腎気丸、八味地黄丸ともに効果がなかった。

庄司ら¹⁰⁾も、cyproheptadine投与にて作成したラット糖尿病モデルを用いて、耐糖能低下、aldose reductase活性、座骨神経圧挫による末梢神経障害などに対する牛車腎気丸、八味地黄丸の効果をin vivoで検討している。詳細なデータは省略するが、両方とも上記のすべての項目で効果が有り、1日処方量を基準として比較した場合、牛車腎気丸のほうが八味地黄丸よりも効果が高いことが示された。

糖尿病性神経障害に特徴的なしびれ感、冷感などの自覚症状に対する漢方薬の影響を、動物実験や生化学実験で示すことは一般に困難であり、これらの研究で示すことができるのは主に他覚所見についてである。牛車腎気丸、八味地黄丸とも、動物実験や生化学実験で示されるほどの効果は残念ながら臨床研究では得られていない。

●八味地黄丸・牛車腎気丸の構成生薬とその作用機序

八味地黄丸・牛車腎気丸の8および10種類の構成生薬は、神経障害に直接作用を持つ附子と、血糖降下作用が中心となる他の生薬に大別できる。

附子(ぶし) *Aconiti Tuber*

キンボウゲ科 (*Ranunculaceae*) のハナトリカブト *Aconitum carmichaeli* Debeaux その他同属植物の塊根。aconitine を主体とする alkaloid を含み、猛毒性であるため減毒して用いる。なお、この減毒処理過程のことを漢方では「修治」という。附子には利尿、強心、鎮痛作用があり、四肢関節の麻痺、疼痛、虚弱体質者の腰痛、下痢、失精など内臓諸器官の弛緩によっておこる症状の復活に応用される。

Suzuki ら⁸⁾ は、上述した通り streptozotocin で糖尿病を誘導した疾患モデルマウスを用い、牛車腎気丸を経口投与で (0.1~1.0g/kg) したところ、0.3g/kg で鎮痛効果が見られた。この効果は抗 dynorphin 抗体、および k-opioid antagonist である binaltorphimine の投与にて抑制された。また、牛車腎気丸から附子を抜いた製剤を投与すると鎮痛効果は減弱し、附子単独の投与 (0.03, 0.1g/kg) では鎮痛効果が得られた。

Takizawa¹¹⁾ らは、修治附子およびその成分である mesaconitine の鎮痛効果についてラット、マウスを用いた実験を行っている。ツムラ修治附子末 (300mg/kg, p.o.)、mesaconitine (0.5mg/kg, p.o.) は酢酸注射による疼痛を有意に減少させた。また、ツムラ修治附子末 (1,000mg/kg, p.o.) は、Randall-Selitto 法、ホットプレート法、およびアジュバント関節炎による疼痛の閾値を上げること、この効果は未修治附子よりも弱いことを示した。連続寒冷刺激による疼痛閾値の低下に対し、ツムラ修治附子末 (300mg/kg, p.o.) および mesaconitine (0.5mg/kg, p.o.) は有意な改善効果を示し、後者の効果は morphine (1mg/kg, p.o.) よりも強力であることが示されている。

鈴木ら¹²⁾ は、マウスを用いた動物実験で、附子の成分である mesaconitine, benzoylmesaconitine の鎮痛作用を調べた。マウスに尾圧法にて侵害刺激を与えて逃避反応を指標として侵害受容閾値を測定し、この2種類の薬物を経口投与してその抗侵害受容作用を検討したところ、ED₅₀はそ

れぞれ0.14mg/kg, 133mg/kgであった。対照薬として用いた morphine-HCl の ED₅₀ (3.5mg/kg) と比較して、mesaconitine の作用が強力であることを示し、修治によって mesaconitine は benzoylmesaconitine に変換することから、修治附子の鎮痛作用は主に残存する mesaconitine によるものであることを指摘している。

会田ら⁹⁾ は、上述の牛車腎気丸の aldose reductase 活性に及ぼす影響についての報告の中で、附子の aldose reductase 阻害活性をも検討している。glucose を基質とした場合はごく軽度の、DL-glyceraldehyde を基質とした場合は最大でおよそ40%の阻害効果をもつことを示した。

また、附子には血糖降下作用もあるという報告もあるので簡単に触れておく。Cheng ら¹³⁾ は、streptozotocin で誘導した糖尿病ラットを用いた実験で、附子が高血糖を抑制すること、糖新生の key enzyme のひとつ PEPCK (phosphoenolpyruvate carboxykinase) の活性を抑えること、などを示した。

以上のように、附子は鎮痛効果をもち、成分である mesaconitine が特に強力な鎮痛効果を示すこと、附子には aldose reductase 阻害活性があることがわかっており、糖尿病性神経障害に対する治療効果を備えていることが理解できる。

附子以外の生薬では、神経障害の改善に直接結びつくような研究は現在見当たらないが、地黄¹⁴⁾、茯苓¹⁵⁾、山茱萸¹⁶⁾、山薬^{17, 18)}、牡丹皮¹⁹⁾、牛膝²⁰⁾などに血糖降下作用が認められている。詳細については省略する。

最後に

今回は八味地黄丸・牛車腎気丸の糖尿病性神経障害についての臨床的エビデンスや生薬レベルの作用機序などの紹介を中心に解説した。糖尿病の治療は、飽くまでも食事・運動療法や経口血糖降下剤やインスリン製剤などの薬物療法といったスタンダードな方法で行うべきであるが、合併症については八味地黄丸や牛車腎気丸をもっと積極的に用いてもよいと考える。

八味地黄丸・牛車腎気丸は糖尿病性神経障害のみならず一般的な末梢神経障害に多く用いられている。この領域では西洋医学的な治療法は存在するにも拘わらず、効果が初期のものに限定された

り、あるいは効果そのものが確実にないものも多いため、漢方薬の適応例は多いと考えられる。

●文 献

- 1) 石垣健一, 他: 糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の有効性の検討. 診療と新薬 23: 2511-2524, 1986.
- 2) 坂本信夫, 他: 糖尿病性神経障害の東洋医学的治療. —牛車腎気丸とメコバラミンの比較検討—. 糖尿病 30: 729-737, 1987.
- 3) 伊東康子, 他: 糖尿病性神経障害に対するツムラ牛車腎気丸多施設臨床試験成績. 臨床と研究 68: 2210-2214, 1991.
- 4) 佐藤雄一, 他: 糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の効果. 臨床と研究 70: 2630-2634, 1993.
- 5) Tawata M, et al: The effects of goshajinkigan, a herbal medicine, on subjective symptoms and vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy. Diabetes Res. Clin. Pract. 26: 121-128, 1994.
- 6) 羽柴哲自: 糖尿病性神経障害に対する牛車腎気丸の使用効果. —エバルレスタットとの併用効果—. Therapeutic Research. 16: 4406-4412, 1995.
- 7) Nishizawa M, et al: Gosha-jinki-gan (herbal medicine) in streptozocin-induced diabetic neuropathy. J Neurol Sci 132: 177-181, 1995.
- 8) Suzuki Y, et al: Antinociceptive effect of Gosha-jinki-gan, a Kampo medicine, in streptozotocin-induced diabetic mice. Jpn J Pharmacol 79: 169-175, 1999.
- 9) 会田 薫, 他: 漢方薬のラットレンズaldose reductaseおよびヒト赤血球中 sorbitol 蓄積に対する影響. ホルモンと臨床 12: 1163-1167, 1985.
- 10) 庄司政満, 他: 牛車腎気丸料乾燥エキスの薬理学的研究: 実験的糖尿病に対する作用. 日薬理誌 99: 143-152, 1992.
- 11) Takizawa Y, et al: Analgesic effects of Tsumura-shuujibushi-matsu and mesaconitine. Nippon Yakurigaku Zasshi 100: 307-316, 1992.
- 12) 鈴木康之, 他: 附子アルカロイドの鎮痛作用について. 痛みと漢方 4: 15-18, 1994.
- 13) Cheng JT, et al: Metformin-like effects of Quei Fu Di Huang Wan, a Chinese herbal mixture, on streptozotocin-induced diabetic rat. Horm Metab Res 33: 727-732, 2001.
- 14) Kiho T, et al: Hypoglycemic activity of polysaccharide fraction from rhizome of *Rehmannia glutinosa* Libosch. f. *hueichingensis* Hsiao and the effect on carbohydrate metabolism in normal mouse liver. Yakugaku Zasshi 112: 393-400, 1992.
- 15) Sato M, et al: Dehydrotrametenolic acid induces preadipocyte differentiation and sensitizes animal models of noninsulin-dependent diabetes mellitus to insulin. Biol Pharm Bull 25: 81-86, 2002.
- 16) Choi HJ, et al: Inhibitory effects of crude drugs on alpha-glucosidase. Arch. Pharm Res 23: 261-266, 2000.
- 17) Undie AS, et al: Pharmacological evaluation of *Dioscorea dumetorum* tuber used in traditional antidiabetic therapy. J Ethnopharmacol 15: 133-144, 1986.
- 18) Iwu MM, et al: Hypoglycaemic activity of dioscoretine from tubers of *Dioscorea dumetorum* in normal and alloxan diabetic rabbits. Planta Med 56: 264-267, 1990.
- 19) Hsu FL, et al: Antihyperglycemic effects of paeoniflorin and 8-debenzoylpaeoniflorin, glucosides from the root of *Paeonia lactiflora*. Planta Med 63: 323-325, 1997.
- 20) Akhtar MS, et al: Evaluation of the hypoglycaemic effect of *Achyranthes aspera* in normal and alloxan-diabetic rabbits. J Ethnopharmacol 31: 49-57, 1991.

感冒の漢方治療

弘前大学医学部 老年科学講座 東洋医学研究室 入江祥史
慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

感冒の漢方治療

弘前大学医学部 老年科学講座 東洋医学研究室 入江祥史

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

はじめに

感冒は非常にありふれた疾患であり、ほとんどの人が年に一度や二度は罹患し、そのために仕事を休んだり能率が落ちたりするなどの弊害は常に経験されるものであるが、多くの場合生命予後が良好なこと、ウイルス自体が変異を容易にするために排除が困難なことから有効な治療が確立していない疾患である。

近年、インフルエンザの治療薬として、ウイルス自体に作用し効果を示す抗ウイルス薬のアマンタジン、オセタミビル、ザナミビルなどの薬剤が登場し臨床効果をあげているが、発病早期（症状が出現して48時間以内）に開始することが重要であり、また、アマンタジンはA型インフルエンザのみに有効で、B型には効果がなく、神経系の副作用が出現したり耐性ウイルスが出現しやすい欠点がある。ノイラミニダーゼ阻害薬は、内服の場合、腹痛や下痢、嘔気などの消化器系の副作用が認められるが、これからは期待される薬剤である。しかし臨床の現場ではまだまだ解熱剤や鎮咳剤など対症療法が主である。

漢方薬は長く服用しないと効かない、というイメージがあるが、漢方医学のバイブルとも言える『傷寒論』（紀元3世紀頃）には急性熱性疾患（一説には腸チフス）の臨床経過中における様々な事態への対処法がきめ細かく指示されている。この意味において漢方は治療学を主体とした臨床の医学であるといわれる。例えば『傷寒論』の一番初めに出ている処方である桂枝湯は、「漢方薬を飲み終わった後、熱いお粥を啜って薬の力を高め、全身に少しばかりの汗をかくように調節しなさい。汗が出ない場合は薬を飲む間隔を短縮し、生の冷たい物などを食べないように」と事細かな指示がある。

当時は感染症が大きな問題であり、抗生剤等がなかったことを考えれば当然であるが、本来の漢方薬はこうした急性疾患に対応した形で発達してきている。このようなことから、感冒に対しても漢方薬は非常に有用な治療手段である。特に近年のReye症候群や脳炎の問題から解熱鎮痛剤の使用を控える傾向にあり、漢方薬への期待が高まっている。解熱効果自体は当然のことながら解熱剤ほど確実ではないが、発熱する事自体、熱に弱いウイルスに対する防御機構によるもので、これを無理に解熱することは感冒自体を遷延させることになる。解熱剤との比較をした臨床試験でも漢方薬は感冒の経過を短縮することが報告されている。

また、患者が感冒を主訴に来た場合、どうしても多剤併用になりやすいが、漢方薬の場合、原則として一処方に対処する。この事は医療経済的にみた場合に利点がある。赤瀬ら¹⁾の研究によると、感冒の患者を (i) 西洋薬のみで治療した場合、(ii) 漢方を併用した場合、(iii) 漢方のみを用いた場合を比較し、平均処方日数が患者一人当たりそれぞれ6.7日、5.0日、4.0日、平均総薬剤費が1357.3円、1075.1円、484.5円であると報告しており、漢方薬が医療費の節減にもつながることが示された。

感冒に対する漢方治療

風邪に葛根湯というのは古典落語にも出てくるくらい有名であるが、「意外と効かない」という声をよく聞く。それもそのはずで葛根湯は風邪のごく初期で寒気、熱があっても汗をかかずにいるような状態に用いるとそれこそ一服で効くが、この時期に医師を訪ねて診療所に来ることはまずない。大体がすこしこじれて治らなないと判断した時点で医療機関にかかるのでその時期には葛根湯が

効かないのである。

風邪に治療を考える時には病気がどの時期にあるのかを考慮に入れる必要がある。先ほど述べた『傷寒論』では急性熱性疾患の経過を六つのステージに分けてある。この分類は急性疾患全般を考える際にも大変参考になる。

【傷寒論における六病位】

まずは大きく陽病期と陰病期に分けられ、それぞれ三期ずつに分類される。各篇の冒頭にはそれぞれの病期の目標（大綱）が簡潔に述べられている。

陽病期：

太陽病・陽明病・少陽病に分類され、身体の病邪に対する抵抗力が盛んな時期を示す。これらの経過に関しては病邪の勢いと身体の抵抗力との関係で種々の経過を取るが、平素から体力があって抗病力が強い場合には太陽病で治ってしまうし、場合によっては少陽病・陽明病に移行する。抗病力の弱い場合には陽病期から陰病期に入ってしまうし、場合によっては陽病期を経ずに陰病期に移行してしまうこともある。

太陽病

症状：脈浮、頭痛、首筋の張り、悪寒、悪風、発熱、関節痛、筋肉痛、鼻炎

治療：麻黄湯、葛根湯、桂枝湯など

陽明病

症状：熱、腹満、腹痛、譫語（うわ言）、便秘

治療：小承気湯、白虎加人参湯など

少陽病

症状：熱と寒気が交互に来る、口が苦い・粘つく、フワフワと浮いたような感じがする。

治療：小柴胡湯、柴胡桂枝湯、柴胡桂枝乾姜湯

陰病期：

病邪に対する身体の抵抗力が弱まり疲弊期に入ったことを示す。通常は陽病期に治癒せず遷延化した場合に陽病期から陰病期に入ってくる。しかし、平素の体力が衰えている場合などに直接陰病から始まる場合もある。太陰病、少陰病、厥陰病期に分けられるが、実際には陰病ということが診断できればこの三病期の区別は必ずしも厳密ではない。

症候：顔面蒼白、悪寒、手足の冷え、倦怠感、頭痛、咽頭痛、咳嗽、下痢

治療：麻黄附子細辛湯、真武湯など

1. 桂枝湯（けいしとう）

出典：傷寒論

構成生薬：桂枝、芍薬、大棗、生姜、甘草

使用目標：自然発汗し、のぼせ、鼻炎、頭痛などを伴うもの。悪寒は強くない。虚弱者、妊婦に適応。

●桂枝湯の作用機序

(1) 桂枝（けいし）

クスノキ科 (*Lauraceae*) の *Cinnamomum cassia* Blume またはその他同属植物の樹皮、または周皮の一部を除いたもの。いわゆるシナモンである。

桂枝には発汗解熱作用や抗炎症作用が認められている。例えば Takenaga²⁾ は、桂枝の成分である cinnamic aldehyde が血小板の凝集を濃度依存性に抑制することを示した。また、collagen で刺激した血小板からのアラキドン酸代謝産物、すなわち、TXB₂、12-hydroxy-heptadecatrienoic acid、12-hydroxyeicosatetraenoic acid などの放出を抑制することも示した。Kubo³⁾ は、桂枝のエタノール抽出液がマウスに酢酸で誘導した血管透過性亢進を抑制することや、carageenin で誘導した足趾浮腫を抑制すること、prekallikrein 酵素も抑制されることなどを示した。

(2) 大棗（たいそう）

クロウメドキ科 (*Rhamnaceae*) の *Zizyphus jujuba* Miller var. *inermis* Rehder またはその他の近縁植物の果実。

Yamaoka⁴⁾ によると、小柴胡湯の経口服用にてNK細胞の活性が上昇する。7つの構成生薬をそれぞれ試験したところ、大棗、生姜、黄芩、甘草、半夏にその作用があり、大棗が最も強い活性を持つことがわかった。さらに、大棗の polysaccharide 分画にその作用があることも示された。

2. 麻黄湯（まおうとう）

出典：傷寒論

構成生薬：麻黄、桂枝、杏仁、甘草

使用目標：風邪の初期で自然発汗がなく、悪寒、発熱し、喘鳴、関節痛を伴うもの。

●麻黄湯の作用機序

(1) 麻黄 (まおう)

マオウ科 (*Ephedraceae*) の *Ephedra sinica* Stapf またはその同属植物の地上茎。

麻黄からは l-ephedrine が抽出され、西洋医学的にも非常に有名な生薬である。感冒に関する作用には、この ephedrine に由来するものも多く、詳しくは薬理学の教科書などを参照されたい。

さて、麻黄には発汗作用、抗炎症作用などがあることが判明しているが、最近麻黄の抗ウイルス作用が Mantani ら⁹⁾ によって示されている。彼らはイヌの腎細胞株 Madin-Darby を用いて、influenza A/PR/8 ウイルスの生育を麻黄エキスが抑制すること、しかもその効果はウイルスが細胞へ感染した直後、あるいは感染成立 5~10 分前に添加することで得られること、さらにこの効果が FeCl₃ で相殺されることから、麻黄の tannin 成分がこれらの効果を持つことなどを示した。

また、麻黄の鎮咳作用については Miyagoshi ら⁶⁾ が、亜硫酸ガスによって誘発されたマウスの咳嗽に対し麻黄エキス、および l-ephedrine を投与したところ、鎮咳効果が得られたという。

(2) 桂枝 (桂枝湯の項を参照)

(3) 杏仁 (きょうにん)

バラ科 (*Rosaceae*) のホンアンズ *Prunus armeniaca* Linne, アンズ *Prunus armeniaca* Linne vae. *ansu* Maximowicz またはその他近縁植物の種子。

杏仁は、その主成分として青酸配糖体 amygdalin を含むことが知られている。Miyagoshi ら⁶⁾ が、亜硫酸ガスによって誘発されたマウスの咳嗽に対し amygdalin を投与したところ、鎮咳効果が得られたという。なお、杏仁は「キョウニン水」として、西洋医学の現場においても鎮咳薬としてよく使用されている。

3. 葛根湯 (かつこんとう)

出典：傷寒論

構成生薬：葛根、麻黄、桂枝、芍薬、大棗、生姜、甘草

使用目標：風邪の初期で自然発汗がなく、悪寒、発熱し、首筋の凝るもの

●葛根湯の感冒治療に関する evidences

エビデンスと言えほどのものではないが、

Qi ら⁷⁾ は、葛根湯と acetaminophen の併用について、前者が後者の代謝に影響を与えないことを無作為化比較試験にて示している。

●葛根湯の作用機序

Kurokawa ら⁸⁾ は、マウスの鼻腔内に influenza ウイルスを感染させることで interferon を産生させ、それに応答して IL-1 が産生されるシステムを用いて、葛根湯の抗感染症効果を調べた。葛根湯に含まれる cinnamyl 誘導体のいくつかは IL-1 の産生を抑制すること、その機序は aspirin とは異なること、これが葛根湯の解熱作用を担っているらしいことが示された。

生薬別には次のような作用が知られている。

(1) 葛根 (かつこん)

マメ科 (*Leguminosae*) のクズ *Pueraria lobata* Ohwi の周皮を除いた根。

葛根の主な成分であるイソフラボンの genistein は、tyrosine kinase inhibitor として広く知られているが、Tanabe ら⁹⁾ は、ラットの air-pouch タイプ炎症モデルを用いて、好中球遊走因子である leucocyte-derived neutrophil chemotactic factor (LDNCF) 1 および LDNCF-2 の末梢血中の産生を genistein が濃度依存的に抑制することを示しており、好中球の炎症局所への集積を genistein が抑制することを示唆した。

(2) 麻黄 (まおう：麻黄湯の項を参照)

なお、葛根湯は、桂枝湯に葛根と麻黄を加えたものであるから、作用機序に関しては桂枝湯の項を参照されたい。

4. 小柴胡湯 (しょうさいこうとう)

出典：傷寒論

構成生薬：柴胡、半夏、黄芩、人参、大棗、生姜、甘草

使用目標：風邪で消化器症状 (嘔気、食欲不振) が出現し、扁桃腺やリンパ節が腫脹するもの。歩いていてもふらふらしてしまい、咳、痰を伴う。

●小柴胡湯の感冒治療に関する evidences

加地ら¹⁰⁾ は、ツムラ小柴胡湯 (TJ-9) を用いて、多施設における二重盲検法を用いた試験を行った。対象は、発病後 5 日間以上経過した感冒患者で、(i) 咳を有し、(ii) 口中不快感 (苦み、粘

り、味覚の変化)、食欲不振、倦怠感のいずれかを伴う331人の患者であった。原則として併用薬剤は禁止した。TJ-9とplaceboを比較した場合、全体の感冒の改善率はTJ-9群64.1%、placebo群43.7%と、小柴胡湯が統計学的に優れていることが示された。また、個々の症状については、「咽頭痛」、「倦怠感」、「痰の切れ」、「食欲」、「関節・筋肉痛」などの改善に小柴胡湯が統計学的に優れていることがわかり、「咳」、「口の粘り」、「頭痛」、「痰の量」などの改善に小柴胡湯が優れる傾向があることがわかった。また、副作用はplacebo群との間に統計学的な差は見られず、よく知られている偽性アルドステロン症の発現はなかった。

●小柴胡湯の作用機序

小柴胡湯は漢方薬のなかで最もよく研究されている。7つの構成生薬のうち柴胡、黄芩に特徴的な働きがある。以下、各生薬のもつ感冒への作用をいくつか紹介する。

(1) 柴胡 (さいこ)

セリ科 (*Umbelliferae*) のミシマサイコ *Bupleium falcatum* Linne またはその変種の根。

Bermejo Benitoら¹¹⁾によると、柴胡のsaponin分画は、arachidonic acid代謝系においてcyclooxygenase, lipoxygenaseの両方の系を抑制し、後者の抑制がより強いことを示した。またAbeら¹²⁾は、cotton pellet法を用いて、柴胡の成分saikosaponin-dがラットの肉芽形成を抑制させることを示した。これはdexamethasoneと相乗効果を持つことも示されている。

(2) 黄芩 (おうごん)

シソ科 (*Labiatae*) のコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgiの周皮を除いた根。

黄芩にはbaicalin, baicalein, wogoninといった抗炎症フラボノイドが含まれることで有名である。Linら¹³⁾は、上記3種類の物質がcarrageenanで誘導したラット足蹠の浮腫を抑制することを示し、baicalin, baicalein, wogoninが抗炎症作用を持つことを示した。Chenら¹⁴⁾は、baicalin, baicalein, wogoninが、LPSで誘導されるNO産生を抑制し、これはinducible nitric oxide synthase (iNOS) の誘導を抑えることによるものであることを示した。またwogoninはLPSで誘導されるcyclooxygenase-2 (COX-2) の

誘導を抑制することを示した¹⁴⁾。またKrakauerら¹⁵⁾は、baicalinがstaphylococcal exotoxinで誘導したT細胞の分化を抑制すること、末梢単核球からのIL-1, IL-6, TNFなどの炎症性サイトカインの産生を抑制すること、などを示した。

(3) 人參 (にんじん)

ウコギ科 (*Araliaceae*) のオタネニンジン *Panax ginseng* C.A. Meyerの細根を除いた根またはこれを軽く湯通ししたもの。

Matsudaら¹⁶⁾は、人參の成分saponinのひとつであるginsenoside Roが、ラットに酢酸で誘導した血管透過性を抑制すること、compound 48/80またはcarrageeninで誘導した足蹠浮腫を抑制することを示し、人參の抗炎症作用を示した。Sonodaら¹⁷⁾は、ヒト単球細胞株THP-1とヒト末梢血の単球を用いた実験で、人參エキスが好中球の遊走などを来す炎症性サイトカインIL-8の産生を抑制することを示した。

(4) 半夏 (はんげ：第1回漢方医学講座の六君子湯の項を参照¹⁸⁾)

5. 麻黄附子細辛湯 (まおうぶしさいしんとう)

出典：傷寒論

構成生薬：麻黄、附子、細辛

使用目標：悪寒が強く、咽痛を伴うことが多い。全身倦怠が著明で、虚弱者や高血圧を伴わない高齢者に用いることが多い。胃腸虚弱者には人參湯を併用する。

●麻黄附子細辛湯の感冒治療に関する evidences

本間ら¹⁹⁾は、ツムラ麻黄附子細辛湯 (TJ-127) を用いて、サリチルアミド、アセトアミノフェン、無水カフェイン、メチレンジサリチル酸プロメタジン配合剤 (総合感冒薬) との効果の比較を、多施設において封筒法を用いて行った。対象は、初期のかぜ症候群と診断された3歳以上の患者171人である。全般改善度はTJ-127群で81.9%、総合感冒薬群では60.3%と統計学的に差が認められた。症状消失までの期間を比べてみると、TJ-127群、総合感冒薬群の順に発熱 (1.5日, 2.8日)、熱感 (1.8日, 2.5日)、咳・痰 (2.5日, 3.5日) の項目に統計学的に差が認められ、寒気、全身倦怠

感、頭痛、咽頭痛・違和感、鼻汁・鼻閉・くしゃみ、関節痛・筋肉痛、嘔気・腹痛・下痢などの症状も、TJ-127のほうが早く症状を消失させる傾向を示した。

●麻黄附子細辛湯の作用機序

Ikedaら²⁰⁾は、麻黄附子細辛湯の抗炎症効果をマウスおよびラットを用いて示している。麻黄附子細辛湯は酢酸にて誘導された血管透過性を抑制し、arachidonic acidおよびphorbol esterで誘導された耳の浮腫やbradykinin およびhistamineで誘導された皮下出血を抑制することを示した。しかし、これはserotoninを介するものではないとした。さらに麻黄附子細辛湯はcarrageeninで誘導された足蹠浮腫やcotton pelletで誘導された肉芽形成を抑制することも示し、麻黄附子細辛湯はmast cellsやmacrophageからの炎症mediatorの放出を抑えることで抗炎症効果を発揮すると推察している。

生薬別には次のような作用が知られている。

- (1) 麻黄（麻黄湯の項を参照）
- (2) 附子（ぶし：第2回漢方医学講座の八味地黄丸/牛車腎気丸の項を参照²¹⁾）
- (3) 細辛（さいしん）

ウマノスズクサ科 (*Aristolochiaceae*) のウスバサイシン *Asiasarum sieboldi* F. Maekawa またはケイリンサイシン *Asiasarum heterotropoides* F. Maekawa var. *mandshuricum* F. Maekawa の根および根茎。

Leeら²²⁾は、細辛の主成分であるhigenamineがnitric oxide synthase (iNOS) の誘導を抑制することを報告している。マウスの腹腔内macrophageをlipopolysaccharide (LPS) で刺激しnitrite/nitrateの産生をみたところ、0.01mMのhigenamineにより半分にまで低下した。これはhigenamineがiNOSのmRNAの転写を抑制することによるものであることが示されている。

6. 麦門冬湯（ばくもんどとう）

出典：金匱要略

構成生薬：麦門冬、粳米、半夏、大棗、甘草、人參

使用目標：痰の切れが悪く、咳き込むタイプ。一度咳が始まると顔を上気するくらい咳き込むがな

かなか止まらない。高齢者に多いが、若年者であってもかぜ症候群後の咳嗽に用いられる。

●麦門冬湯の感冒治療に関する evidences

藤森ら²³⁾は、かぜ症候群後の咳嗽に対する麦門冬湯の効果を、dextromethoraphanのそれと比較している。麦門冬湯投与群13名、dextromethoraphan投与群12名に無作為割り付けし「咳日記」をつけさせたところ、投与開始後2日目以降で麦門冬湯投与群が有意に抑制効果を示し、一方dextromethoraphan投与群は3日目以降で同じ傾向が見られた。また、前者のほうが後者よりも早く咳抑制効果が現れることが統計学的に示された。

●麦門冬湯の作用機序

Miyataら²⁴⁾は、モルモットに二酸化硫黄を吸入させて作成した気管支炎モデルを用いて、麦門冬湯の鎮咳効果をcodeineのそれと比較検討した。麦門冬湯は機械的・化学的刺激を与えて誘発される咳をモデル動物で抑制したが、正常な動物では抑制しなかった。麦門冬湯が中枢性に作用するcodeineとは異なり、末梢性（上喉頭神経）に作用することを示した。

生薬別には次のような作用が知られている。

- (1) 麦門冬（ばくもんどとう）

ユリ科 (*Liliaceae*) のジャノヒゲ *Ophiopogon japonicus* Ker-Gawler またはその他同属植物の根の膨大部。

麦門冬が鎮咳作用をもち、それが末梢に作用するものであることは以前から知られていたが²⁵⁾、最近のIshibashiら²⁶⁾の報告によると、麦門冬成分であるophiopogonin-Dが、ラット傍気管支節より分離した神経細胞の電氣的興奮を抑制することが示されており、麦門冬の鎮咳作用は、少なくとも一部は末梢神経を介したものであることがわかっている。

他の構成生薬については、他の項を参照されたい。

7. その他によく用いられる漢方薬

川芎茶調散：風邪の初期で悪寒、頭痛、発熱などがあるが、特に頭痛の強いものに用いる。

五苓散：口渇、尿不利があり、水を飲むとすぐに

吐いてしまうもの。主に小児の感冒によく用いられる。

真武湯：悪寒が強く、青白い顔で、下痢、腹痛などを伴うものに用いる。虚弱者、高齢者に多い。
香蘇散：風邪のどの段階でも、証をあまり考慮に入れずに用いることができる。常時風邪ばかり引いていると訴える者は、平素から飲んでいると風邪の予防になる。

最後に

感冒の治療に用いられる漢方薬は多数あり、ここで紹介し尽くすことはおよそ不可能であるため、代表的なものに限り「傷寒論」に記載してあるものを中心に述べた。それぞれの漢方薬が適する患者のタイプが少しずつ異なっているため、「風邪には葛根湯」というような処方の方は止め、ぜひこれを機に「傷寒論」の原書を当たっていただきたいものである。既に述べたように、漢方薬は、感冒の経過を短縮するだけでなく医療経済的にも効果があるので、患者の負担は軽くなる。ぜひ診療に取り入れていただきたいものである。

●文 献

- 1) 赤瀬朋秀, 他: かぜ症候群における薬剤費の薬剤疫学および経済学的検討—漢方薬と西洋薬の経済性における比較研究—。日本東洋医学雑誌 50 : 655-663, 2000.
- 2) Takenaga M, et al : In vitro effect of cinnamic aldehyde, a main component of Cinnamomi Cortex, on human platelet aggregation and arachidonic acid metabolism. J. Pharmacobiodyn. 10 : 201-208, 1987.
- 3) Kubo M, et al : Anti-inflammatory activities of 70% methanolic extract from Cinnamomi Cortex. Biol. Pharm. Bull. 19 : 1041-1045, 1996.
- 4) Yamaoka Y, et al : A polysaccharide fraction of Zizyphi fructus in augmenting natural killer activity by oral administration. Biol. Pharm. Bull. 19 : 936-939, 1996.
- 5) Mantani N, et al : Inhibitory effect of Ephedrae herba, an orientia traditional medicine on the growth of influenza A/PR/8 virus in MDCK cells. Antiviral Res. 44 : 193-200, 1999.
- 6) Miyagoshi M, et al : Antitussive effects of L-ephedrine, amygdalin, and makyokansekito (Chinese traditional medicine) using a cough model induced by sulfur dioxide gas in mice. Planta Med. 4 : 275-278, 1986.
- 7) Qi J, et al : Pharmacokinetic study on acetaminophen : interaction with Chinese medicine. J Med. Dent. Sci. 44 : 31-35, 1997.
- 8) Kurokawa M, et al : Antipyretic activity of cinnamyl derivatives and related compounds in influenza virus-infected mice. Eur. J. Pharmacol. 348 : 45-51, 1998.
- 9) Tanabe J, et al : Possible roles of protein kinases in neutrophil chemotactic factor production by leucocytes in allergic inflammation in rats. Br. J. Pharmacol. 113 : 1480-1486, 1994.
- 10) 加地正郎, 他 : TJ-9 ツムラ小柴胡湯の感冒に対する Placebo 対照二重盲検群間比較試験。臨床と研究 78 : 2252-2268, 2001.
- 11) Bermejo Benito P, et al : In vivo and in vitro antiinflammatory activity of saikosaponins. Life Sci. 63 : 1147-1156, 1998.
- 12) Abe H, et al : Pharmacological studies on a prescription containing Bupleuri Radix (IV). Effects of saikosaponin on the anti-inflammatory action of glucocorticoid. Nippon Yakugaku Zasshi 80 : 155-161, 1982.
- 13) Lin CC, et al : The anti-inflammatory activity of Scutellaria rivularis extracts and its active components, baicalin, baicalein and wogonin. Am. J. Chin. Med. 24 : 31-36, 1996.
- 14) Chen Y. C., et al : Wogonin, baicalin, and baicalein inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 gene expressions induced by nitric oxide synthase inhibitors and lipopolysaccharide. Biochem. Pharmacol. 61 : 1417-1427, 2001.
- 15) Krakauer T, et al : The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines. FEBS Lett. 500 : 52-55, 2001.
- 16) Matsuda H, et al : Anti-inflammatory activity of ginsenoside Ro. Planta Med. 56 : 19-23, 1990.
- 17) Sonoda Y, et al : Stimulation of interleukin-8 production by acidic polysaccharides from the root of panax ginseng. Immunopharmacology 38 : 287-294, 1998.
- 18) 入江祥史, 他 : functional dyspepsia の漢方治療について。内科専門医会誌 14 : 173-180, 2002.
- 19) 本間行彦, 他 : かぜ症候群に対する麻黄附子細辛湯の有用性—封筒法による比較試験—。日本東洋医学雑誌 47 : 245-252, 1996.
- 20) Ikeda Y, et al : Anti-inflammatory effects of mao-bushisaishin-to in mice and rats. Am. J. Chin. Med. 26 : 171-179, 1998.
- 21) 入江祥史, 他 : 末梢神経障害の漢方治療について。内科専門医会誌 14 : 433-437, 2002.
- 22) Lee HY et al : Inhibition of lipopolysaccharide-induced inducible nitric oxide (iNOS) mRNA expression and nitric oxide production by higenamine in murine peritoneal macrophages. Arch. Pharm. Res. 22 : 55-59, 1999.
- 23) 藤森勝也, 他 : かぜ症候群後咳嗽に対する麦門冬湯と臭化水素酸デキストロメトルファンの効果の比較。日本東洋医学雑誌 51 : 725-732, 2001.
- 24) Miyata T, et al : Antitussive effects of Bakumondo-to and codeine in bronchitic guinea-pigs. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 27 : 1157-1162, 1989.
- 25) Takahama K et al : Cough-diversity and the peripheral mechanisms of production. Nippon Yakurigaku Zasshi 105 : 41-52, 1995.
- 26) Ishibashi H, et al : Activation of potassium conductance by ophiopogonin-D in acutely dissociated rat paratracheal neurones. Br. J. Pharmacol. 132 : 461-464, 2001.

腸閉塞の漢方治療

弘前大学医学部 東洋医学研究室 入江祥史
慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

腸閉塞の漢方治療

弘前大学医学部 東洋医学研究室 入江祥史
慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 渡辺賢治

はじめに

何らかの原因で腸管内容物の通過障害が起こり、肛門側へ運ばれなくなった状態を腸閉塞またはイレウスと呼んでいる。わが国では、急性腹症の中では急性虫垂炎について多い疾患である。周知の通り、腸閉塞は機械的腸閉塞と機能的腸閉塞に大別され、さらに機械的腸閉塞は単純性腸閉塞と複雑性（絞扼性）腸閉塞とに分類される。単純性腸閉塞は食物や糞石、悪性腫瘍による通過障害をも含む。複雑性腸閉塞は腸捻転や腸重積を含み壊死を起こす可能性があり、開腹手術など緊急な治療を要する。保存的治療が適応となるのは主に機能的腸閉塞である。機能的イレウスは麻痺性イレウス、痙攣性イレウスに大別される。麻痺性イレウスは腸管蠕動運動の低下によって起こり、開腹手術後の腸管麻痺が主なものである。痙攣性イレウスは、何らかの刺激によって持続性に痙攣して腸の通過障害をきたしたもので、腸管の損傷や胆石、腎結石、虫垂炎などにより反射的に起こることがある¹⁾。

このうち漢方薬の治療対象となるのは機能的イレウスで、主に麻痺性イレウスである。大建中湯（だいけんちゅうとう）、桃核承気湯（とうかくじょうきとう）、小建中湯（しょうけんちゅうとう）、中建中湯（ちゅうけんちゅうとう：大建中湯と小建中湯の合方）、当帰四逆加呉茱萸生姜湯（とうきしぎやくかごしゆしゅうきょうとう）などが使われる。

漢方の適応として主に術後イレウスの予防や、イレウスを繰り返す患者の再発予防に用いられるが、救急外来にて急性期のイレウスでも軽度な場合はイレウスチューブを入れることなくこれらの漢方薬で治療可能な場合もあるので是非試していただきたい。

この中では大建中湯が用いられることが圧倒的に多い。大建中湯は、腸閉塞の保存的治療手段としてエビデンスも揃っており、現代医療の中にすでに定着した感がある。術後イレウスの予防ということでは慶應義塾大学病院においては大腸癌の手術後（開腹、内視鏡ともに）摂食開始と同時に大建中湯服用がクリティカルパスに入っており、成果を上げている。

腸閉塞によく使用される漢方薬

1. 大建中湯

出典：金匱要略

構成生薬：山椒，乾姜，人參，膠飴

使用目標：体力が低下した人で、手足、腹部が冷え、腹痛を訴え、腹部膨満、鼓腸を呈している場合に用いられる。また、腹壁が軟弱で、腸管の蠕動不安が認められることがある。

大建中湯の出典である『金匱要略』<第十 腹満寒疝宿食病脈証治>には、「心胸中、大寒痛し、嘔して飲食する能わず、腹中寒え、上衝して皮起り、出で見れば頭足有り、上下し痛み触れ近くべからざるは、大建中湯之を主る。」という記載がある²⁾。この「出であらわるれば頭足あり」とは、腹力が弱く腹壁が薄いために腸管の形状および蠕動が腹壁に透けて頭や足があるように見えるような状態を表す表現であるが、実際には必ずしも腹壁が薄い必要はなく、腸の蠕動運動が見える必要もない。逆にガスによる腹満で腸の蠕動が見えない場合も多い。

上述のように、大建中湯は腸閉塞の保存的治療法としてすでに現代医学に定着しており、一般の内科治療書にも記載されるようになってきている。わずか4種類の生薬から成る比較的単純な構成であるが、一般に少ない構成生薬から成る処方

は切れ味が鋭い。大建中湯も例外ではない。

ただし構成生薬として腸管運動を刺激する作用の強い山椒は辛味刺激が強く、この味のために服薬の継続が困難な場合がある。この場合には小建中湯を用いると良い。

2. 小建中湯

出典：傷寒論 金匱要略

構成生薬：桂枝、芍薬、甘草、大棗、生姜、膠飴
使用目標：体力虚弱の者で疲れやすく、腹部は腹壁の筋肉が薄く腹直筋の緊張が認められることが多い。

本処方には山椒がなく、その構成生薬である芍薬、膠飴によるマイルドな腸管蠕動促進作用があり、長期に服用してイレウス予防を図る場合に良い。典型的には日頃より胃腸の機能が悪くときに下痢を伴う。

小建中湯は消化器系が弱く頻繁に腹痛を訴える虚弱児童に投与することにより体力の改善を期待できる薬である。小建中湯、大建中湯などの「中」は「お腹」(=消化器機能)を表す。

3. 中建中湯

出典：大塚敬節経験方

構成生薬：桂枝、芍薬、甘草、大棗、山椒、乾姜、人參、膠飴

使用目標：大建中湯の目標に準ずるが、主として癒着性イレウスの治療、予防に用いられる。

大建中湯と桂枝加芍薬湯との合法で本処方になる。大建中湯に桂枝加芍薬湯を加えることにより飲みやすくなり、かつ芍薬、甘草が加わるため、筋弛緩作用が加わり、痛みに対しての軽減作用が強まる。このことより経験的に開腹手術後の癒着性イレウスに頻用される。こうした場合便秘を改善しようと大黄剤(大黄甘草湯、調胃承気湯など)を用いると腹痛が強まるだけで便通がつかないことが多いが、中建中湯を用いると腹痛が軽減すると共に便通がつく。

ただしエキス剤を用いる場合、大建中湯(小建中湯も)は膠飴を含むため服用量が多い。これにさらに桂枝加芍薬湯を加えると服用量が多くなり過ぎて飲みにくいという欠点がある。

4. 当帰四逆加呉茱萸生姜湯

出典：傷寒論

構成生薬：当帰、桂枝、芍薬、甘草、大棗、木通、細辛、生姜、呉茱萸

使用目標：平素より虚弱な人が寒冷のため手足が冷えて頭痛、下腹部痛、腰痛などを訴える場合に用いる。月経困難症や月経痛を有するもしくは有したことがある女性に用いることが多い。

漢方では疝気(せんき)症候群という、腹部手術を繰り返したような例で冷えにより腸管運動が阻害され激しい腹痛を起こす場合やイレウスを起こすような場合に用いる。本処方は血行障害を改善することにより冷えを改善するが、冬季にはしもやけの特効薬として頻用される。

以上の中で用いられる頻度が圧倒的に高い大建中湯について、以下にエビデンスを紹介し、その作用機序について解説する。

●大建中湯の腸閉塞に対する evidence

Itohら³⁾は、術後イレウスに対する大建中湯の効果をrandomized studyにて検討した。術後イレウスの患者24人に、大建中湯エキス15g(通常使用量)またはplaceboを2週間経口投与し、上部消化管運動能、再手術の頻度、イレウスの再発について検討したところ、大建中湯が再手術の頻度を低下させることが認められている。

大藪ら⁴⁾は、癒着性イレウスの症例に胃管より大建中湯を注入したところ(対照は微温湯のみ)、大建中湯投与群がlong tubeへの移行率が低いこと、long tube移行例でも手術への移行率が低い傾向を示す(ただし統計的な差はない)ことをrandomized trialにて報告した。

横田ら⁵⁾は、癒着性イレウス、麻痺性イレウスの患者に経鼻胃管より大建中湯を投与し、腹部X線所見および自覚症状の改善を見ることを示した。

草薙ら⁶⁾は、脳卒中後に合併する麻痺性イレウスが大建中湯で改善されること、本山ら[7]は単純または広汎性子宮全摘術後の腸管麻痺に大建中湯が有効であり、消化性ホルモンであるmotilin、VIPの血中濃度を上昇させること、術後の腹部不定愁訴発生率を低下させることなどを示している。

他にも類似の報告は数多くなされており、大建中湯は様々な原因による癒着性イレウス、麻痺性イレウスに効果があることが知られている。

●大建中湯の腸管に対する作用機序

Naganoら⁸⁾は、大建中湯が消化性ホルモンである motilin, gastrin, somatostatin に及ぼす影響について検討している。24人の健常人に大建中湯エキス7.5gおよび placebo を単回投与し血中の上記ホルモン濃度をモニターしたところ、motilin, gastrin が大建中湯投与後60分より一過性に上昇することが示され、placeboでも上昇する gastrin と異なって motilin の上昇が大建中湯に特異的であることが判明した。また、同じグループにより大建中湯が血中 serotonin と VIP に及ぼす影響についても検討がなされ⁹⁾、6人の健常人に大建中湯エキス7.5gを単回投与し血中 serotonin と VIP をモニターしたところ、共に大建中湯投与後30分より上昇することが示されている。このVIPの上昇は serotonin の上昇によって起こるものと示唆された。

Hayakawaら¹⁰⁾は、大建中湯およびその構成生薬が腸管の自発的収縮に与える影響について調べている。ウサギの空腸を単離しこれに大建中湯(1mg/ml)を添加したところ、空腸の収縮は増大した。大建中湯の構成成分では山椒が大建中湯とほぼ同じ作用を示したが、乾姜は逆に収縮力を常に低下させた。人参と膠飴は収縮力に対して何の作用も及ぼさなかった。また、大建中湯および山椒は atropine 存在下で起こる収縮力低下に拮抗し、大建中湯および乾姜は tetrodotoxin 存在下で起こる自発的収縮を減弱させた。これらのことより、腸管の収縮には cholinergic および non-cholinergic な両方のメカニズムが関与し、大建中湯は複数のメカニズムを制御することでイレウス改善効果を発揮することがわかった。

Shibataら¹¹⁾は、胃腸に圧トランスデューサを装着したイヌに大建中湯および各構成生薬を bolus で胃内に投与し、これが引き起こす消化管輪状筋の相性収縮に対する atropine, hexamethonium, phentolamine, propranolol, ondansetron の影響を調べた。大建中湯は幽門、十二指腸、空腸に相性収縮を起こすが、山椒は十二指腸、空腸に、乾姜は幽門に起こすこと、人参は

収縮に影響を与えないことがわかった。また、大建中湯が誘発する幽門、十二指腸、空腸の相性収縮はいずれの部位でも atropine, hexamethonium で抑制され、ondansetron は幽門、十二指腸の収縮を抑えた。これらのことより、大建中湯は choline および 5-hydroxytryptamine-3 受容体を介して働き、上部消化管の運動を刺激することが明らかとなった。

Satohら¹²⁾は単離したモルモット腸管(空腸)を用いて、大建中湯が濃度依存性の収縮を起こし、それは atropine, tetrodotoxin によって減弱するが hexamethonium では抑制されないこと、大建中湯エキスが起こす収縮を serotonin 4 (5-HT4) 受容体 antagonist である ICS 205-930 が高濃度で部分的に抑制すること、大建中湯が空腸平滑筋組織にある神経終末から acetylcholine を遊離することなどを示し、大建中湯の作用は少なくとも部分的には acetylcholine の放出を介すること、5-HT4 受容体を介したシグナルによるものと結論づけた。

Tulimatら¹³⁾は、ラット結腸を用いた in vitro の実験で、大建中湯が carbachol で誘発した収縮を濃度依存性に抑制することを示した。一方、各構成生薬は単独ではこの抑制能をもたず、大建中湯の作用は構成生薬の複合作用であることを示した。

Murataら¹⁴⁾は、空腸に圧トランスデューサを装着したウサギに大建中湯を腸内に単回投与し、大建中湯の平滑筋収縮能が、腸管に対してはみられるが子宮では認められないことを示し、腸管と子宮の両方に収縮をもたらす PGF2a などと違って、大建中湯が女性の術後イレウスにも安全に使用できる可能性を示唆している。

以上紹介したもの以外にも多くの報告があるが、総じて言えることは大建中湯の作用は各構成生薬の複合作用である。漢方処方が複数の生薬からなっていることの利点がよく示されている。

●大建中湯の構成生薬の作用機序

(1) 山椒(さんしょう) *Zanthoxyli Fructus*

ミカン科 (*Rutaceae*) のサンショウ *Zanthoxylum piperitum* De Candolle 又はその他同属植物の成熟果皮で、果皮から分離した種子をできるだけ

除いたもの。精油成分にdl-limonene, citronellalなどを含み、辛味成分として sanshool, sanshoamide など、その他 xanthoxylin, xanthoxin, sanshotoxin, タンニンなどを含む。山椒は香辛料として日常的にも親しまれている。

上述のように、Hayakawaら¹⁰⁾は、単離したウサギ空腸に大建中湯を添加して得られた収縮は山椒が担っていることを示した。山椒は、atropineにより減弱させた腸管収縮力を増強させること、また tetrodotoxin 添加で生じる腸管自発運動を減弱させることをも示している。

Shibataら¹¹⁾は、上述のように胃腸に圧トランスデューサを装着したイヌの実験系で、山椒は十二指腸、空腸に相性収縮を起こすことを示している。

Satoら¹⁵⁾は、モルモットの回腸より摘出した粘膜除去後の平滑筋を用いて、大建中湯、山椒、および山椒の成分である hydroxy- β -sanshool の腸管収縮効果を調べた。いずれも収縮能を示したが、hydroxy- β -sanshool による収縮は tetrodotoxin や capsaicin 受容体 antagonist の capsaizepine により抑制されること、また atropine や substance P antagonist の spantide によっても抑制される一方で atropine + spantide では抑制効果がなくなること、などを示した。これにより、choline 作働性神経終末および感覚神経終末より、それぞれ acetylcholine, tachykinin が放出されることが β -sanshool による腸管収縮のメカニズムであることが示唆された。

Hashimotoら¹⁶⁾は、モルモットから取り出した胃腸管システムを用いて、山椒から胃腸収縮を起こす成分として γ -sanshool, β -sanshool, hydroxy- β -sanshool, xanthoxylin, methyl cinnamate の5化合物を同定した。この中で、 γ -sanshool, β -sanshool, hydroxy- β -sanshool が回腸、遠位結腸の収縮を起こすのに対し xanthoxylin, methyl cinnamate は逆に弛緩作用を持つことを示した。 γ -sanshool, β -sanshool, hydroxy- β -sanshool の収縮作用は tetrodotoxin, atropine により減弱されること、それは tetrodotoxin, atropine の antagonist では reverse できないこと、などを示し、 γ -sanshool, β -sanshool, hydroxy- β -sanshool は腸管に対し、acetylcholine の神経終末からの放出を介する間接作用の他に、直接的に

も作用することを示した。また、これら5化合物、とくに hydroxy- β -sanshool は胃を弛緩させること、 γ -sanshool, β -sanshool, hydroxy- β -sanshool の弛緩作用は tetrodotoxin に抵抗性であることを示し、これらは胃平滑筋に直接作用することを示した。

(2) 乾姜 (かんきょう) *Zingiberis Siccata* Rhizoma

ショウガ科 (*Zingiberaceae*) のショウガ *Zingiber officinale* Roscoe の根茎を湯通した後、コルク皮を去り煮沸して乾燥したもの。精油に zingiberene, β -pinene, camphene, limonene, cineole, geraniol, borneol, nerol などを、その他に zingerone, [6]-shogaol, zingerone などを含む。

Hayakawaら¹⁰⁾は、ウサギの空腸を単離し大建中湯 (1mg/ml) を添加したところ、空腸の収縮は増大したが、乾姜は逆に収縮力を常に低下させることを示した。また、乾姜は tetrodotoxin 存在下で起こる自発的収縮を減弱させることを示した(上述)。

Shibataら¹¹⁾は、胃腸に圧トランスデューサを装着したイヌの実験系で、乾姜は幽門に相性収縮を起こすことを明らかにした(上述)。

Hashimotoら¹⁷⁾は、生姜の成分である [6]-shogaol は carbachol で誘導した小腸の通過時間を in vivo で改善することを示した。また、[6]-shogaol が単離した小腸の縦走筋に低周波刺激で筋収縮を誘発したそれを改善すること、塩化バリウムで誘発した蠕動亢進を改善することなどを示した。

Murataら¹⁸⁾は、ラットに大建中湯を与え、レーザードップラーフローメトリーを用いて腸の血流を測定した。大建中湯は濃度依存性に血流を増加させたが、平均血圧には影響を与えなかった。乾姜および [6]-shogaol は大建中湯と同等の効果を示し、その他の成分はほとんど効果を示さなかった。また、これらは主に CGRP 受容体を介して効果を発揮し、VIP 受容体や acetylcholine 受容体、substance P 受容体を介する効果は薄い、もしくはないことを示した。

最後に

大建中湯を中心に腸閉塞の治療に用いられる漢

方薬について解説した。大建中湯は非常によく研究された漢方処方のひとつであり、大きな副作用も報告されておらず安全に使用できる処方である。

大建中湯を含むこれらイレウスに用いられる処方方は、腹部を温めることにより腸の蠕動運動を調整することでイレウスを改善するもので、エキス剤で服用する場合にもお湯に溶かして服用することがより望ましい。このことにより大建中湯の服用量が多い、という問題もある程度解決される場合が多い。

●文 献

- 1) イレウス (腸閉塞症). EBM 現代内科学. 黒川清他編, 金芳堂, 京都, 829-832, 1997.
- 2) 傷寒雑病論 (三訂版). 日本漢方協会学術部編, 東洋学術出版社, 市川, 300, 2000.
- 3) Itoh T, et al : The effect of the herbal medicine dai-kenchu-to on post-operative ileus. *J. Int. Med. Res.* 30 : 428-432, 2002.
- 4) 大藪久則, 他 : 癒着性イレウス発症例に対する randomized trial による大建中湯の評価. *Prog. Med.* 15 : 1954-1958, 1996.
- 5) 横田広夫, 他 : 術後癒着性イレウスに対する漢方方剤 (大建中湯) による治療経験. *日本医事新報* 3786 : 27-30, 1996.
- 6) 草薨博昭, 他 : 脳卒中後の難治性麻痺性イレウスに対する大建中湯の効果. *漢方医学*, 25 : 273-275, 2002.
- 7) 本山覚他. 産婦人科手術後の腸管運動賦活に対する大建中湯の有用性. *臨床婦人科産科* 55, 739-744, 2001.
- 8) Nagano T, et al : Effect of Dai-kenchu-to in levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol. Pharm. Bull.* 22 : 1131-1133, 1999.
- 9) Nagano T, et al : Effects of Dai-kenchu-to in levels of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and vasoactive intestinal peptides in human plasma. *Biol. Pharm. Bull.* 23 : 352-353, 2000.
- 10) Hayakawa T, et al : Pharmacological studies of the effect of Dai-kenchu-to in spontaneous contraction of isolated rabbit jejunum. *J. Smooth Muscle Res.* 35 : 55-62, 1999.
- 11) Shibata C, et al : The herbal medicine Dai-Kenchu-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 126 : 918-924, 1999.
- 12) Satoh K, et al : Mechanisms for contractile effect of Dai-kenchu-to in isolated guinea pig ileum. *Dig. Dis. Sci.* 46 : 250-256, 2001.
- 13) Tulimat MA, et al : The inhibitory effect of herbal medicine -Dai Kenchu To (DKT)- on the colonic motility in rats in vitro. *Am. J. Chin. Med.* 29 : 111-118, 2001.
- 14) Murata P, et al : Effects of Dai-kenchu-to, a herbal medicine, on uterine and intestinal motility. *Phytother. Res.* 15 : 302-306, 2001.
- 15) Satoh K, et al : Mechanism of atropine-resistant contraction induced by Dai-kenchu-to in guinea pig ileum. *Jpn. J. Pharmacol.* 86 : 32-37, 2001.
- 16) Hashimoto K, et al. Modulatory effect of aliphatic acid amides from *Zanthoxylum piperitum* on isolated gastrointestinal tract. *Planta Med.* 67 : 179-181, 2001.
- 17) Hashimoto K, et al : Components of *Zingiber officinale* that improves the enhancement of small intestinal transport. *Planta Med.* 68 : 936-939, 2002.
- 18) Murata P, et al : The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. *Life Sci.* 70 : 2061-2070, 2002.

気管支喘息の漢方治療

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

気管支喘息の漢方治療

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

アレルギー性疾患の代表である気管支喘息は、種々の刺激に対して気管および気管支の反応性が亢進する炎症性疾患であり、このために気道狭窄を可逆的かつ広範に呈するものと理解されている。わが国では全人口の3%程度が気管支喘息に罹患しており、年々増加の傾向にある。気管支喘息は、I型アレルギーの機序で起こるアトピー型（外因型）とそれ以外の機序で起こる内因型に大別される。アトピー型は乳・小児期に発症することが多く、一方内因型は40歳以降に発症することが多い。気管支喘息の病態には、好酸球、気管支平滑筋細胞などの細胞や、様々なcytokineやchemokineなどのchemical mediatorsが関与していることがわかってきている。気管支喘息の臨床症状としては、喘鳴、発作時の咳、痰、労作時呼吸困難などを来し、重症化すると安静時呼吸困難、起坐呼吸、チアノーゼなどを呈するようになり、低O₂血症、高CO₂血症、呼吸性アシドーシスが出現する。最近、患者が増加傾向にあるのと、いわゆる喘息死が問題になっているため、徹底した管理が望まれるところである。

「EBMに基づいた喘息治療ガイドライン」(厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班)¹⁾によると、気管支喘息の治療においては、吸入ステロイド薬を柱として、 β_2 刺激剤、テオフィリン製剤、抗アレルギー剤(メディエーター遊離抑制薬、ヒスタミンH1受容体拮抗薬、クロンボキササンA2阻害薬、ロイコトリエン拮抗薬、Th2サイトカイン阻害薬)、エピネフリンなどを重症度に合わせて適切に使用することとされている。このガイドラインでは漢方薬の使用も推奨されている。

それによると漢方薬は重症喘息や高度発作には適応でなく、軽症・中等症喘息の効果が見られる

例に長期的に使用することが望ましいとされている。その上で急性期における小青竜湯(しょうせいりゅうとう)、麻杏甘石湯(まきょうかんせきとう)の気管支拡張作用と長期管理における柴朴湯(さいぼくとう)の有用性が挙げられている。

小青竜湯、麻杏甘石湯はどちらも麻黄(まおう)という生薬を含み、その主成分である1-ephedrineに気管支拡張作用がある。これらは急性期において直接的に気道閉塞を緩和する目的で用いられる(標治療法)。それに対して、柴朴湯は発作の頻発しない時期・季節において、もしくは比較的症状がコントロールされている状態において発作の予防を目的として用いられる(本治療法)。このように漢方治療を二段階に分けて考えると治療方針を立てやすい。

1. 柴朴湯(さいぼくとう)

出典:「本朝経験方」

構成生薬:柴胡、半夏、黄芩、人参、甘草、大棗、生姜、厚朴、茯苓、蘇葉

使用目標:本方は小柴胡湯(柴胡、黄芩、半夏、人参、生姜、甘草、大棗)と半夏厚朴湯(半夏、厚朴、茯苓、蘇葉、生姜)の合方である。本来は「小柴胡湯合半夏厚朴湯」であり、慣用的に「柴朴湯」と呼び習わされ医療用漢方としてもこの名で通用している。本処方には小柴胡湯がそのままの形で入っているため小柴胡湯の使用目標が適応となる。小柴胡湯の使用目標として腹部の診察(腹診)における「胸脇苦満(きょうきょうくまん)」が挙げられる。胸脇苦満というのは肋骨弓下部の抵抗、圧痛を指す。診察方法としては臍から乳頭の方向に肋骨弓から2横指位手前を肋骨の下に指を差し込むような形で軽く手を入れ、その抵抗を観察する。

この所見は気管支喘息の患者の多くに認められる。気管支喘息で咳き込みのひどい時には本所見

が著明であり、咳発作の結果として現れるとも捉えられる。また、逆に過食により胸脇苦満が強まった時などに喘息発作が誘発されることから誘引としての所見も取れる場合がある。この胸脇苦満の所見は柴朴湯の服用に伴い、徐々に取れてくる。

●柴朴湯の臨床効果に関するエビデンス

EGashiraら²⁾は、多施設ランダム比較試験にて柴朴湯の気管支喘息に対する効果について検討を行った。112名のステロイド依存性気管支喘息患者を封筒法で2群に分け、一方にツムラ柴朴湯(7.5g/日)を、もう一方には対症療法薬のみを12週間投与し、発作などの症状、使用したステロイドの量、臨床検査データの変化、安全性などについて解析した。柴朴湯投与群では、症状が「中等度以上」改善したものが32.8%、「軽度改善以上」が60.9%、非投与群ではそれぞれ10.4%、29.1%であり、柴朴湯に症状改善効果があることが統計学的に示された。また、好酸球値は投与群で6.8%から5.1%へと減少したが、IgE値には影響しなかった。また、柴朴湯投与群では、ステロイド使用量を50%以上減少できたものが20.3%、非投与群では6.2%であり、柴朴湯がステロイド節減効果を持つことが示された。なお、柴朴湯の副作用などの安全性については問題なしとされた。

Nakajimaら³⁾も、柴朴湯がステロイド節減効果を持つことを示している。ステロイド依存性気管支喘息患者40人に対し柴朴湯を6か月から2年間投与した結果、11%がステロイドから離脱でき、45%が半減以上の減薬に成功したと報告した。

●柴朴湯の作用機序

Tamaokiら⁴⁾は、イヌから切除した気管支断片を用いて、柴朴湯の気道平滑筋へのbeta-adrenergicな影響について検討した。柴朴湯はacetylcholineおよびhistamineによる気道平滑筋収縮には影響を及ぼさなかったが、isoproterenolによる弛緩作用に対し、これを濃度依存性に増強した。また、柴朴湯は気道平滑筋のcyclic AMPレベルに影響を与えないが、isoproterenolによるcyclic AMPレベルの上昇を促進させた。以上より、柴

朴湯は気道平滑筋のbeta-adrenergic機能を促進させ、気管支の収縮を抑制するものと考えられた。

Kobayashiら⁵⁾は、白血球細胞株RBL-1細胞を用いて、柴朴湯のアラキドン酸代謝系に与える影響について検討している。柴朴湯は、calcium-ionophoreで刺激した際に起こるcysteinyl leukotriene (Cys-LT) およびLTB₄の産生を抑制したが、thromboxane A₂の産生は抑制せず、柴朴湯は5-lipoxygenase系に特異的に抑制作用を及ぼすことを示した。

Niitsumaら⁶⁾は、柴朴湯を服用した患者の尿中に排泄された柴朴湯由来の化合物が、健常人および気管支喘息患者より採取した末梢血多核白血球からのLTB₄およびLTC₄の放出を抑えることを示した。中でもbaicalein, magnololの作用が強いことを報告している。baicaleinは柴朴湯の構成生薬のうち黄芩の、magnololは厚朴の主成分であり、それぞれ小柴胡湯、半夏厚朴湯の構成生薬であるため、柴朴湯がこれら2処方の方であることに大きな意義を与える結果である。

platelet activating factor (PAF)は気管支攣縮、血管透過性、好酸球や好中球の局所への集積などを司るアレルギーのmediatorとして知られているが、Nakamuraら⁷⁾は、柴朴湯がヒト好中球からのPAFの産生を抑制することをin vitroで示した。

Nakajimaら³⁾は、柴朴湯がヒトリンパ球におけるglucocorticoid receptorのdown regulationを抑制すること、血清中のACTHおよびcortisolレベルを抑制することを示した。また、柴朴湯がβ₂-agonistsによるβ₂-receptorのdown regulationおよびmACh receptorを抑制するをも示した。また、柴朴湯がダニアレルギーによる気管支喘息においてリンパ球のIgE-FcεR/CD23の誘導を抑えること、IgEの産生を抑えることも分かった。モルモットの気管支喘息モデルでは、柴朴湯の投与にて気管支洗浄液中の好酸球数の減少が認められた。以上の結果から、柴朴湯がステロイド様の作用を持つことが示され、ステロイド節減作用のメカニズムが示唆された。

好酸球は、eosinophil cationic protein (ECP), eosinophil-derived neurotoxin (EDN), eosinophil peroxidase (EPO)などを放出して気道を障害するが、Tohdaら⁸⁾は、健常人から採取した好酸球

を用いて、柴朴湯が好酸球の生存時間に与える影響について検討した。IL-3, IL-5, GM-CSFなどで刺激した好酸球の生存時間は、柴朴湯の添加により短縮されることが示された。

Todaら⁹⁾は、ovalubuminで感作したモルモットを用いて、抗原曝露後の気管組織への好酸球浸潤を柴朴湯が抑制すること、小柴胡湯および半夏厚朴湯ではその作用が柴朴湯より弱いことなどを示した。これも柴朴湯がこれら2処方の方であることを示した。これに大きな意義を与える結果である。

●柴朴湯の構成生薬とその作用機序

(1) 柴胡 (さいこ：第3回漢方医学講座「小柴胡湯」の項を参照)

Nakamuraら⁷⁾は、柴胡がヒト好中球からのPAFの産生を抑制することを示した。さらに柴胡の成分であるsaikosaponin (SS) についてその作用を検索し、SS-a, -cにはPAFの産生抑制作用がないが、SS-dに活性を認めた。

Parkら¹⁰⁾は、SS-aがモルモットに抗原ないしhistamineで誘導した気管支攣縮、あるいはA-23187で誘導したラット肥満細胞からのhistamine放出に対し抑制作用を持つことを示した。

Dobashiら¹¹⁾は、柴胡の成分であるSS-aおよび-dをラットの脳室に直接投与し視床下部におけるCRF遺伝子発現を観察した。SS-dでは血清ACTHレベルが上昇し、下垂体前葉のproopiomelanocortin (POMC) のmRNAレベルが上昇、視床下部CRFが濃度依存性に上昇するが、SS-aではこれらの現象は見られなかった。SS-dはCRF遺伝子発現とCRFの分泌の双方を促進させ、これによりACTHの分泌とPOMCの発現を上昇させることが示唆された。

Katoら¹²⁾は、SS-dの免疫調節作用をC57BL/6マウス脾T細胞を用いて検討した。SS-dはconcanavalin Aなどの刺激によるT細胞の機能に対し、低濃度では促進、高濃度では抑制という双方向の作用を示した。また、SS-dはinterleukin-2 (IL-2) 産生およびIL-2 receptorの発現を促進し、転写因子c-fosの転写をも促進したが、細胞内蛋白のチロシンリン酸化には変化が見られなかったため、T細胞受容体の下流でc-fosの発現を調節していることがわかった。

(2) 黄芩 (おうごん)

シソ科 (Labiatae) のコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgiの周皮を除いた根。新根で質の充実した「子芩」(条芩, 枝芩, 丸軸), 根の先端部の「尖芩」, 老根の木部の一部が腐朽した「宿芩」(枯芩), 破碎され片状となった「片芩」(平手) などがある。flavonoid誘導体baicalin, wogonin等を含む。消炎, 解熱薬として, 黄疸, 呼吸器感染症, 胃炎, 腸炎などに応用される。

Niitsumaら⁶⁾は、baicaleinが、健常人および気管支喘息患者より採取した末梢血多核白血球からのLTB₄およびLTC₄の放出を抑えることを示した。其の作用はazelastineよりも強力で、健常人よりも喘息患者の末梢血多核白血球からの放出を抑制する力が強いこと、などを報告している。

Nakajimaら¹³⁾は、好酸球を遊走させ気管支喘息の病態に重要な役割を果たすケモカインであるeotaxinの産生に及ぼす黄芩の影響をヒト皮膚線維芽細胞を用いて調べた。黄芩エキスはIL-4 + TNF- α で刺激したヒト皮膚線維芽細胞におけるeotaxinの産生を抑えること、黄芩エキスの成分であるbaicaleinが一番強力な作用を持つこと、この産生抑制はeotaxin遺伝子の転写レベルで行われること、などを報告している。

Nakamuraら⁷⁾は、黄芩がヒト好中球からのPAFの産生を抑制することを示した。

このように、黄芩の成分は抗炎症作用を持つことから、気管支喘息の病態の改善に働くものと考えられる。

(3) 厚朴 (こうぼく)

モクレン科 (Magnoliaceae) のホウノキ *Magnolia obovata* Thunberg, *Magnolia officinalis* Rehd. et Wilson 又は *Magnolia officinalis* Rehd. et Wilson var. *biloba* Rehd. et Wilson (Magnoliaceae) の樹皮。中国では基原種を異にする唐厚朴が使用される。収斂, 利尿, 去痰などの目的で腹部膨満感, 腹痛, 咳などに用いられる。

Niitsumaら⁶⁾は、magnololが、健常人および気管支喘息患者より採取した末梢血多核白血球からのLTB₄およびLTC₄の放出を抑えることを示した。その作用はazelastineよりも5~10倍強力であり、健常人よりも喘息患者の末梢血多核白血球からの放出を抑制する力が強いこと、などを報告している。

Hommaら¹⁴⁾は、柴朴湯が11 β -hydroxysteroid

dehydrogenase (11 β -HSD) の抑制作用を持つことをラット肝臓を用いて示した。柴朴湯の10の構成生薬のうち甘草、紫蘇葉、大棗、厚朴、黄芩の順に強い活性が認められた。甘草に含まれるglycyrrhizinおよびglycyrrhetic acid以外に厚朴に含まれるmagnololが強い活性を持ち、これらの成分による11 β -HSDの抑制が、柴朴湯および厚朴のステロイド代謝抑制のメカニズムであることが示唆された。

(4) 甘草 (かんぞう：第1回漢方医学講座「六君子湯」の項を参照)

Hommaら¹⁵⁾は、柴朴湯成分の代謝産物が、ヒト末梢血多核白血球からのLTB₄およびLTC₄の放出を抑えることを示した。その中でも甘草由来のglycyrrhetic acidがLTC₄の放出を選択的に抑制することが判明した。

Nakamuraら⁷⁾は、甘草がヒト好中球からのPAFの産生を抑制することを示した。さらに甘草の成分であるglycyrrhizinにその活性を認めている。

Hommaら¹⁴⁾は、柴朴湯が11 β -HSDの抑制作用を持つことをラット肝臓ホモジェネートを用いて示した。甘草に含まれるglycyrrhizinおよびglycyrrhetic acidが強い活性を持ち、これらの成分による11 β -HSDを阻害することでステロイド代謝を抑制することが示唆された。

(5) 蘇葉 (そよう)

シソ科 (Labiatae) のシソ *Perilla frutescens* Britton var. *acuta* Kudo 又はその他近縁植物の葉および枝先。種子は「紫蘇子」と称し、葉と同様に用いる。精油を豊富に含む。発汗、解熱、鎮咳、鎮痛薬、消化促進剤として気管支炎、胃腸炎などに応用される。また魚肉などの中毒作用に優れており解毒薬として用いられる。

Makinoら¹⁶⁾は、抗ovalbumin抗体をマウスの耳に皮下注射しておき、後にovalbuminを静注してI型アレルギー反応を起こすモデルを用いて、蘇葉がこの反応を抑制する作用があることを示した。また、蘇葉の成分のうちrosmarinic acidがその作用を担っていることを示唆している。

Hommaら¹⁴⁾は、蘇葉が11 β -HSDの抑制作用を持つことをラット肝臓ホモジェネートを用いて示した。その阻害効果は柴朴湯の10種類の構成生薬の中では甘草に次いで強く、蘇葉がステロイ

ド代謝抑制に関与することが示唆された。

(6) 人参 (にんじん：第1回漢方医学講座「六君子湯」の項を参照)

Nakamuraら⁷⁾は、人参がヒト好中球からのPAFの産生を抑制することをin vitroで示した。

2. 麻杏甘石湯 (まきょうかんせきとう)

出典：「傷寒論」

構成生薬：麻黄、杏仁、甘草、石膏

使用目標：前述の柴朴湯が慢性期に服用することで発作の回数を減少させていく目的で主に用いられるのに対して、麻杏甘石湯と次に述べる小青竜湯は発作を直接的に緩解する目的で使用される。前述した通りどちらもephedrineを主成分とする麻黄が含まれる。これら二方の使い分けとして、麻杏甘石湯は痰や鼻汁の量が少ないのに対し、小青竜湯は普段から冷えやすく、発作時に鼻汁や薄い泡状の喀痰を伴う。

(1) 麻黄 (まおう：第3回漢方医学講座「麻黄湯」の項を参照)

これは西洋医学的にも非常に有名な生薬である。麻黄から抽出されたl-ephedrineは喘息治療薬として100年近い歴史を持ち、最も古いものに属する。同じく交感神経刺激作用をもち気管支喘息治療にも使われてきたepinephrineと比較して、作用時間が長く、経口で効果を発揮する。現在は、ephedrineよりも効果が高く β 2選択性の高い薬物が開発されてきており、あまり使用されなくなってきた。詳しくは薬理学の教科書などを参照されたい。

麻黄は鎮咳作用を持つ。Miyagoshiら¹⁷⁾が、亜硫酸ガスによって誘発されたマウスの咳嗽に対し麻黄エキス、およびl-ephedrineを投与したところ鎮咳効果が得られたという。

(2) 杏仁 (きょうにん：第3回漢方医学講座「麻黄湯」の項を参照)

杏仁の主成分である青酸配糖体amygdalinが鎮咳効果を持つことが知られている。Miyagoshiら¹⁷⁾が、亜硫酸ガスによって誘発されたマウスの咳嗽に対しamygdalinを投与したところ、鎮咳効果が得られたという。

3. 小青竜湯 (しょうせいりゅうとう)

出典：「傷寒論」

構成生薬：麻黄，芍薬，乾姜，甘草，桂皮，細辛，五味子，半夏

使用目標：本方は2月から5月にかけては花粉症に対する薬方として頻用される。気管支喘息にもよく用いられるが，ふだんから鼻炎があり，くしゃみ・鼻水の多い患者で気管支喘息発作時も薄い泡沫状の痰を多く出すものに用いる。発作時に顔や手足に浮腫を認め，頻尿もしくは乏尿になるものによい。

●小青竜湯の臨床効果に関するエビデンス

江頭ら¹⁸⁾は，成人の気管支喘息患者で，小青竜湯の証を呈した75名に対して小青竜湯を投与し，その臨床効果について多施設open trialで検討した。ツムラ小青竜湯エキス顆粒を気管支拡張剤などの西洋薬とともに4～8週間に渡り投与し，有効性，安全性および有用性を見た。発作点数，治療点数および喘息点数は投与前に比べて統計学的に改善が認められ，症状別には痰の量や切れ，日常生活点数，夜間睡眠点数，くしゃみ，鼻水は投与前に比べていずれも統計学的に改善が認められた。最終全般改善度は著明改善13例，中等度改善23例，軽度改善19例であった。β-刺激剤吸入回数の減少，ステロイド減量・離脱等の傾向も見られ，副作用が認定されたのは1例のみであった。

●小青竜湯の作用機序

Kaoら¹⁹⁾は，ハウスダストで感作したマウスを用いて，小青竜湯が抗原誘発性気管支喘息発作を抑制することを示した。マウスを3群に分け，抗原に曝露する直前，曝露後1日後，曝露前に1日置きに6回，それぞれ小青竜湯エキスを投与した。抗原曝露後に，気管支洗浄液中の細胞浸潤，T細胞サブセットを調べてみると，抗原曝露前に小青竜湯を投与した群では，気管支洗浄液中の総細胞数および好酸球浸潤が少なく，肺内T細胞はCD8+あるいはdouble-negativeが増加していたが，曝露後に投与した群では以上の変化は認められなかった。

同じくKaoら²⁰⁾は，ovalbuminで感作した気管支喘息モデルモルモットを用いて，小青竜湯が抗原誘発性気道炎症を抑制することを示した。小青竜湯は，carbacholで収縮させておいた気管を

濃度依存性に弛緩させた。この弛緩作用は選択性β2拮抗剤ICI-118551で疎害された。また小青竜湯は，抗原曝露24時間後に気管支洗浄液中の好酸球数と，肺組織への好酸球の浸潤を濃度依存性に減少させた。

●小青竜湯の構成生薬とその作用機序

- (1) 麻黄（まおう：「麻杏甘石湯」の項を参照）
- (2) 細辛（さいしん：第3回漢方医学講座「麻黄附子細辛湯」の項を参照）

Hashimotoら²¹⁾は，methanol抽出した細辛の成分のうちelemicinと(2E, 4E, 8Z, 10E)-N-isobutyl-2, 4, 8, 10-dodecatetraenamideは白血病細胞株RBL-1において5-lipoxygenase (5-LO)系を抑制し，3', 4'-DimethoxycinnamaldehydeとxanthoxylolはLTD4によって生じるモルモット空腸標本の収縮を減弱させることを示した。

- (3) 五味子（ごみし）

マツブサ科 (Schisandraceae) のチョウセンゴミシ *Schisandra chinensis* Baillon の果実。北五味子ともいう。精油，脂肪油，有機酸のほか，lignan類 gomisin, schizandrin などを含む。鎮咳，収斂，止瀉，滋養，強壯薬として，咳があつて口渇し，下痢が止まらず発汗し，痰の多い証に応用される。

Leeら²²⁾は，五味子に含まれる7つのlignanのNFAT転写に対する阻害作用を検討した。gomisin N, schisandrol Aなどが高く，gomisin E, schizandrin A, schizandrin C, benzoyl-gomisin O, schisandrol Bなどもある程度の作用を示した。

Leeら²³⁾は，五味子に含まれるlignanがPAFのantagonistであることを示した。schisandrol Aの誘導体である6(7)-Dehydroschisandrol Aが最も高い阻害作用を示した。

4. 麦門冬湯（ばくもんどとう）

（第3回漢方医学講座「麦門冬湯」の項を参照）

麦門冬湯が咳抑制効果を持つことをすでに解説した。また，麦門冬湯のこの作用は中枢性に作用するcodeineとは異なり，末梢性（上喉頭神経性）のものである。構成生薬別には，麦門冬（ばくもんどとう）が鎮咳作用をもち，とくにその成分であるophiopogonin-Dに鎮咳作用が認められている。

詳しくは、第3回漢方医学講座「感冒の漢方治療」の「麦門冬湯」の項を参照されたい。

気管支喘息に用いる場合も感冒の時と同様で「大逆上気」を目標に用いる。すなわち上気して顔が真っ赤になるくらいに咳き込みがひどいものに用いる。通常喀痰はなく、空咳である。多くは高齢者の咳き込み型の気管支喘息に用いる。

5. その他の気管支喘息に用いられる処方

麻黄の含まれる処方としては五虎湯（ごことう）、神秘湯（しんぴとう）が挙げられる。五虎湯は麻杏甘石湯に桑白皮（そうはくひ）の加わったもので適応は殆ど同じである。神秘湯は呼吸困難を主訴として比較的痰が少なく、「気うつ」の神経症、すなわち少し神経症の症状を伴う気管支喘息に用いられる。本方は小青竜湯と似ていて喘鳴、浮腫などを伴うような喘息発作に用いられる。発作前、発作中に水様性の鼻汁があり、麻黄がお腹に障るような胃腸虚弱の患者に用いられる。

● 文 献

- 1) 宮本昭正監修：厚生労働省医療技術評価総合研究喘息ガイドライン班作成（協企画）。
- 2) Egashira Y and Nagano H : A multicenter clinical trial of TJ-96 in patients with steroid-dependent bronchial asthma. *Ann NY Acad Sci* 580-583, 1993.
- 3) Nakajima S, Tohda Y, Ohkawa K, Chihara J, Nagasaka Y : Effect of saiboku-to (TJ-96) on bronchial asthma. Induction of glucocorticoid receptor, beta-adrenaline receptor, IgE-Fc epsilon receptor expression and its effect on experimental immediate and late asthmatic reaction. *Ann N Y Acad Sci* 685 : 549-560, 1993.
- 4) Tamaoki J, Chiyotani A, Takeyama K, Kanemura T, Sakai N, Konno K : Potentiation of beta-adrenergic function by saiboku-to and bakumondo-to in canine bronchial smooth muscle. *Jpn J Pharmacol* 62 : 155-9, 1993.
- 5) Kobayashi I, Hamasaki Y, Sato R, Zaitu M, Muro E, Yamamoto S, Ichimaru T, Miyazaki S : Saiboku-To, a herbal extract mixture, selectively inhibits 5-lipoxygenase activity in leukotriene synthesis in rat basophilic leukemia-1 cells. *J Ethnopharmacol* 48 : 33-41, 1995.
- 6) Niitsuma T, Morita S, Hayashi T, Homma M, Oka K : Effects of absorbed components of saiboku-to on the release of leukotrienes from polymorphonuclear leukocytes of patients with bronchial asthma. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 23 : 99-104, 2001.
- 7) Nakamura T, Kuriyama M, Kosuge E, Ishihara K, Ito K : Effects of saiboku-to (TJ-96) on the production of platelet-activating factor in human neutrophils. *Ann N Y Acad Sci* 685 : 572-579, 1993.
- 8) Tohda Y, Haraguchi R, Kubo H, Muraki M, Fukuoka M, Nakajima S : Effects of saiboku-to on the survival of human eosinophils. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 21 : 327-330, 1999.
- 9) Toda M, Motojima S, Fukuda T, Makino S : Effect of an herbal preparation, saiboku-to (TJ-96), on antigen-induced airway hyperresponsiveness and eosinophil infiltration in actively sensitized guinea pigs. *Ann N Y Acad Sci* 685 : 572-579, 1993.
- 10) Park KH, Park J, Koh D, Lim Y : Effect of saikosaponin-A, a triterpenoid glycoside, isolated from *Bupleurum falcatum* on experimental allergic asthma. *Phytother Res* 16 : 359-363, 2002.
- 11) Dobashi I, Tozawa F, Horiba N, Sakai Y, Sakai K, Suda T : Central administration of saikosaponin-d increases corticotropin-releasing factor mRNA levels in the rat hypothalamus. *Neurosci Lett* 197 : 235-238, 1995.
- 12) Kato M, Pu MY, Isobe K, Iwamoto T, Nagase F, Lwin T, Zhang YH, Hattori T, Yanagita N, Nakashima I : Characterization of the immunoregulatory action of saikosaponin-d. *Cell Immunol* 159 : 15-25, 1994.
- 13) Nakajima T, Imanishi M, Yamamoto K, Cyong JC, Hirai K : Inhibitory effect of baicalein, a flavonoid in *Scutellaria Root*, on eotaxin production by human dermal fibroblasts. *Planta Med* 67 : 132-135 2001.
- 14) Homma M, Oka K, Niitsuma T, Itoh H : A novel 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor contained in saiboku-to, a herbal remedy for steroid-dependent bronchial asthma. *J Pharm Pharmacol* 46 : 305-309, 1994.
- 15) Homma M, Minami M, Taniguchi C, Oka K, Morita S, Niitsuma T, Hayashi T : Inhibitory effects of lignans and flavonoids in saiboku-to, a herbal medicine for bronchial asthma, on the release of leukotrienes from human polymorphonuclear leukocytes. *Planta Med* 66 : 88-91 2000.
- 16) Makino T, Furuta Y, Fujii H, Nakagawa T, Wakushima H, Saito K, Kano Y : Effect of oral treatment of *perilla frutescens* and its constituents on type-I allergy in mice. *Biol. Pharm. Bull.* 24 : 1206-1209, 2001.
- 17) Miyagoshi M, et al : Antitussive effects of L-ephedrine, amygdalin, and makyokansekito (Chinese traditional medicine) using a cough model induced by sulfur dioxide gas in mice. *Planta Med* 4 : 275-278, 1986.
- 18) 江頭洋祐（公立玉名中央病院），吉田 稔，長野 準：気管支喘息に対する小青竜湯の臨床効果 多施設 open trial による評価。 *日本東洋医学雑誌* 45 : 859-876, 1995.
- 19) Kao ST, Wang SD, Wang JY, Yu CK, Lei HY : The effect of Chinese herbal medicine, xiao-qing-long tang (XQLT), on allergen-induced bronchial inflammation in mite-sensitized mice. *Allergy* 55 : 1127-1133, 2000.
- 20) Kao ST, Lin CS, Hsieh CC, Hsieh WT, Lin JG : Effects of xiao-qing-long tang (XQLT) on bronchoconstriction and airway eosinophil infiltration in ovalbumin-sensitized

- guinea pigs : in vivo and in vitro studies. *Allergy* 56 : 1164-1171, 2001.
- 21) Hashimoto K, Yanagisawa T, Okui Y, Ikeya Y, Maruno M, Fujita T : Studies on anti-allergic components in the roots of *Asiasarum sieboldi*. *Planta Med* 60 (2) : 124-127, 1994.
- 22) Lee IS, Lee HK, Dat NT, Lee MS, Kim JW, Na DS, Kim YH : Lignans with inhibitory activity against NFAT transcription from *Schisandra chinensis*. *Planta Med* 69 : 63-64, 2003.
- 23) Lee IS, Jung KY, Oh SR, Park SH, Ahn KS, Lee HK : Structure-activity relationships of lignans from *Schisandra chinensis* as platelet activating factor antagonists. *Biol Pharm Bull* 22 : 265-267, 1999.

老年性痴呆の漢方治療

慶応義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

痴呆とは、成人に起こる記憶および知能の障害であり、脳の器質的病変を基盤として起こり、その障害は進行して通常の社会的活動ができなくなるものである。高齢化社会を迎えつつあるわが国では老人人口が急激に増加し、これに伴い老人特有の疾患も増加しており、老年性痴呆はその筆頭に挙げられるものである。痴呆老人の増加は医学上のみならず、介護の問題など今や大きな社会の関心事になっていることは周知の通りである。

老年性痴呆は、脳血管性痴呆、Alzheimer型痴呆、およびその他のものに大別されるが、前2者で痴呆の8割以上を占める。これまでのわが国では脳血管性痴呆の割合が高かったが、最近では欧米と同様にAlzheimer型が増えてきている。脳血管性痴呆とは、脳卒中の既往があり、麻痺などの神経症状とともに階段状に進行する痴呆が存在し、しかも画像診断によって症状に合致する出血性または梗塞性所見が認められるものである。一方、Alzheimer型痴呆は、痴呆を生じる炎症性疾患、内分泌疾患、精神的疾患、脳外科的疾患、薬剤などを除外した後で、性格変化を伴うものとして診断されている症候群である（以下、Alzheimer病と総称する）。その病態の本質は、脳内でamyloid前駆蛋白（APP）から γ -secretaseによって切り出され蓄積するamyloid- β 蛋白により起こる神経細胞死とする説（アミロイド仮説）が最も有力であるが、他にも酸化ストレスを初めとする、炎症を含む様々なイベントが生じることにより神経細胞死が起こることや、ApoE遺伝子の異常による脳に於ける脂質代謝異常などがその病態の本質とされているが、未だ明らかにはなっていない。

脳血管性痴呆の治療は、ラクナ梗塞の原因となる高血圧の管理、アテローム病変の抑制として抗

血小板薬の投与、および高脂血症や糖尿病の管理などが原因治療としてなされている一方で、痴呆そのものには向精神薬や脳循環改善剤などが用いられている。Alzheimer病については、最近acetylcholine分解酵素阻害剤（塩酸donepezil）が軽度から中等度のものに使用されるようになったが、これはあくまでもcholine仮説に基づく補充療法であり、痴呆症状を一定期間改善するものの痴呆の進行そのものを抑制するものではない。この他にも、COX-2 inhibitorなどの抗炎症剤、statin系のコレステロール代謝改善剤、vitamine Eなどの抗酸化剤、あるいはamyloid- β ワクチンや γ -secretase inhibitorなどの種々の治療法も現在開発段階にある。同病の周辺症状については、向精神薬や抗うつ薬などの薬物療法や、家族を含めた心理的社会的療法も症状軽減を目的として行われている。

漢方薬も古くから痴呆の治療に用いられてきたが、残念ながら漢方薬は痴呆そのものを抑えるような薬ではない。しかし、痴呆の進行を抑制したり、周辺症状を改善したりする効果は見られている。現在のところ、脳血管性痴呆に対する釣藤散、Alzheimer病に対する当帰芍薬散や加味温胆湯の効果が広く知られてきている。また、神経細胞死そのものを抑える作用を持つものもいくつか登場してきている。

1. 釣藤散（ちょうとうさん）

出典：「普濟本事方」

構成生薬：釣藤鈎、菊花、石膏、麦門冬、陳皮、半夏、茯苓、人參、防風、甘草、生姜

使用目標：本方は中年以後の神経症で、やや虚状を帯び、頭痛、眩暈、肩こり、肩背拘急などを主訴とするものに用いる。神経質でのぼせがあり、多愁訴で朝方あるいは午前中に頭痛するというものを目標に用いる。一般的には神経症、頭痛、め

まい、肩こり、更年期障害、動脈硬化症、高血圧症、慢性胃炎、脳動脈硬化症、メニエール症候群などに応用される。

釣藤散の主薬である釣藤鈎（ちょうとうこう）は薬理的には脳循環の改善が知られており、現在では釣藤散は脳循環の改善を目的として幅広く用いることができる。

●釣藤散の臨床効果に関するエビデンス

富山医科薬科大のグループは、多施設における脳血管性痴呆患者を対象として行った2つの臨床試験、すなわち封筒法¹⁾および二重盲検法²⁾の双方に於いて、釣藤散が有効性であると報告している。二重盲検法では、DSM-III-Rの基準に則り軽症から中等症の139名の脳血管性痴呆患者を対象とし、釣藤散エキスまたはplaceboを7.5g/日で12週間投与し、4週毎にいくつかの項目でその効果を評価した。自覚症状の全般改善度および精神症状については釣藤散が統計学的に優れていることがわかった。とくに自発的会話、表情、計算力、夜間せん妄、睡眠障害、幻覚・妄想などの改善度において釣藤散の効果が統計学的に明らかにされた。神経学的には統計学的に明らかな改善は見られなかった。ADL（日常生活改善度）も釣藤散が改善し、とくに衣服の着脱において有効であることが判明した。HDS-Rによる知能評価では釣藤散による統計学的な効果は見られなかったものの、改善する傾向は確認された。また、以上の効果は8週以降に見られた。全般的安全性については、釣藤散群とplacebo群の間に差は見られず、蕁麻疹などの副作用も服薬中止とともに消失し、釣藤散の安全性も確認された。

Gotoら³⁾は、釣藤散の微小循環、ならびに血清一酸化窒素、過酸化脂質に対する効果について検討した。15人の脳梗塞患者に釣藤散を4週間投与し、投与前後で観察したところ、眼瞼結膜における血管内径、血流速度、血流量が増加していることがわかった。また、血清中のNO₂⁻/NO₃⁻は増加傾向に、過酸化脂質は減少傾向にあり、血中cholesterolも低下していたことから、釣藤散は微小循環を改善し、それは血管内皮の機能と脂質代謝を改善することによるものと示唆された。

●釣藤散の作用機序

釣藤散の痴呆改善作用について、いくつかの可能性がマウスを使った実験で示されている。Mizushimaら⁴⁾は、老化促進マウスSenescence Accelerated Mouse (SAM)の中で特に記憶保持が低下しており、痴呆のモデルとしてよく用いられるSAMP8系マウスを用いて、釣藤散の記憶改善効果を示している。それによると、釣藤散の4週間の投与により、受動回避反応試験において長期記憶の減弱が改善されることが示されている。ただし、釣藤散の具体的な作用機序については言及されていない。

張ら⁵⁾は、マウスの両側総頸動脈を一時的に結紮しその後再開する一過性脳虚血モデルを用いて、釣藤散の治療効果を観察している。釣藤散、釣藤鈎、およびそのalkaloids成分は、一過性脳虚血処置後に施行した水迷路における空間学習行動障害に対し予防効果を示した。

Yuzuriharaら⁶⁾は、scopolamine投与で発生させた痴呆様症状を来すマウスを用い、受動回避反応試験を行って釣藤散が投与量依存性に記憶障害を改善させることを示した。この釣藤散の効果はserotonin 1A受容体antagonistであるNAN-190によって減弱したことから、釣藤散はserotonin 1A受容体を介して作用することが示唆された。

Yangら⁷⁾は、脳卒中自然発症高血圧ラット(SHR-SP)を用いて、釣藤散が脳血流に与える影響を検討した。8週間に渡り釣藤散を与えたところ、血圧が低下し、赤血球変形能とNOは増加した。血液の粘稠度は変化しなかった。さらに、acetylcholineで誘発した血管内皮依存性の拡張は釣藤散により増加した。この結果から、釣藤散が血管内皮を保護し、脳卒中による血管損傷を抑制する可能性が示された。Gotoら⁸⁾は同じく高血圧自然発症ラットを用いて、釣藤鈎が血管拡張作用をもつことを示し、高血圧による血管の障害を釣藤散が抑制する可能性が示された。

Shimadaら⁹⁾は、同じSHR-SPを用いて脳卒中の頻度と寿命に対し釣藤散が及ぼす影響を検討した。釣藤散を飲水中加えて8週間与えたところ、寿命は122日から177日まで投与量依存性に延長した。また脳卒中に随伴する神経学的・行動学的異常の出現頻度も、投与量依存性に抑制された。以上から、釣藤散が脳卒中の頻度を低下させるこ

とで寿命を延長させる効果があることが示された。

また同じく Shimada ら¹⁰⁾ は、釣藤散、釣藤鈎およびその成分が神経細胞保護作用をもつことを示している。ラット培養小脳顆粒細胞に glutamate を投与して神経死を誘導するモデルに釣藤散およびその成分を添加したところ、釣藤散および釣藤鈎エキスが濃度依存性に神経死を抑制し、その活性成分は catechin, epicatechin, procyanidin B-1, procyanidin B-2, rhynchophylline, isorhynchophylline, isocorynoeine, hirsuteine, hirsutine などであった。

以上示すように、釣藤散は血管の拡張、内皮の保護、神経死の抑制などの複合的な作用により脳血管性痴呆に対し治療効果を発揮するものと考えられる。

●釣藤散の構成生薬とその作用について

(1) 釣藤鈎

アカネ科 (Rubiaceae) のカギカズラ *Uncaria rhynchophylla* Miquel, 又は *Uncaria sinensis* Oliver, 又はその他近縁植物の通例、釣藤鈎を用いる。Rhynchophylline, isorhynchophylline, corynoxine, hirsuteine, 3 α -dihydrocadambine, 3 β -isodihydrocadambine, dihydrocorynantheine, hirsuteine などの alkaloids を含む。その脳血管性痴呆における治療および予防効果については、上で述べた通りである。

2. 当帰芍薬散 (とうきしゃくやくさん)

出典：「金匱要略」

構成生薬：当帰、芍薬、川芎、茯苓、白朮、沢瀉
 使用目標：当帰芍薬散は主に女性の月経にまつわる諸症状に用いられることが多いが、その目標は老若男女を問わず末梢循環不全（瘀血）と水分バランスの不均衡（水毒）である。具体的には、冷え、貧血、易疲労感、頭重、めまい、肩こり、耳鳴り、動悸などを自覚している例に用いる。

本方を老年性痴呆に用いる、という応用は主に実験的な観察による。臨床試験によりそれが一部裏付けられている段階で、具体的にどのような老年痴呆に効果を呈するかはこれからの研究に負うところが大きい。しかし、従来の当帰芍薬散の用い方を考えると、鳥居塚らの更年期モデルでの

痴呆の発症予防の研究は参考になるかもしれない¹⁶⁾。

●当帰芍薬散の臨床効果に関するエビデンス

稲永ら¹¹⁾ は、老年期痴呆患者 80 例（血管性痴呆 40 例、Alzheimer 型痴呆 38 例、混合型 2 例）を対象として当帰芍薬散による治療効果を検討した。当帰芍薬散は 7.5g を 12 週間投与し、GBS 尺度における重症度を治療前と終了時において比べたところ、知的機能全般重症度、感情機能全般重症度、睡眠障害全般、精神症状全般には統計学的に明らかな改善が見られ、運動機能全般重症度、痴呆に共通なその他の症状で改善傾向を認めた。最終全般改善度は、中等度改善が 16.3%、軽度改善が 62.5% であった。全般有用度は有用以上が 24.1%、やや有用以上が 64.6% であった。安全性に関しては問題なしと判定された。

山本¹²⁾ も、痴呆患者に対し、脳代謝改善剤を対照として当帰芍薬散の治療効果を検討している。93 名の痴呆患者に対し 8 週間投与したところ、統計学的な効果は認められなかったという。しかし、Alzheimer 病を Alzheimer 型痴呆と比較した場合、Alzheimer 病患者の長期記憶保持や書字に関しては当帰芍薬散による改善が見られた。

●当帰芍薬散の作用機序

Itoh ら¹³⁾ は、当帰芍薬散が中枢性 choline 作動性神経系へ作用することをマウスを用いた実験で示した。マウスに当帰芍薬散を経口投与したところ、単回投与でマウス自発運動を抑制する傾向を示し、2 週間連続投与で明らかに抑制した。また、マウスに scopolamine を投与して作成した痴呆モデルに当帰芍薬散を連続投与したところ、scopolamine によって誘導される自発運動亢進が抑制された。しかし scopolamine の代わりに mecamlamine で作成したモデルにおいては変化が見られなかった。step-down 式受動回避試験では、当帰芍薬散の単回投与で scopolamine で短縮される latency が延長し、当帰芍薬散による記憶の保持効果が確認された。当帰芍薬散そのものは脳内 acetylcholine 量を変化させないが、scopolamine 投与によって生じる脳内 acetylcholine の減少を明らかに抑制した。

Ueda ら¹⁴⁾ は、当帰芍薬散の抗酸化作用につい

て検討を行っている。電子スピン共鳴吸収を用いて観察したところ、当帰芍薬散は1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical, superoxide, hydroxyl radicalを濃度依存性に消去した。また、マウス皮質ホモジェネートで、酸化ストレスで生じる炭素ラジカルやthiobarbituric acid reactive substances (TBARS)の生成を抑えることもわかった。さらに、老齢マウスに当帰芍薬散を4週間投与したところ、monoamine, glutamate, glutamineなどが減少し、superoxide dismutase活性は上昇、TBARSは減少することがわかった。当帰芍薬散が抗酸化作用をもち、フリーラジカルによって起こる神経疾患に対し予防効果があることが判明した。

Komatsuら¹⁵⁾は、当帰芍薬散の脳内monoamine, およびその代謝産物、アミノ酸などへ及ぼす影響について、SAMP8マウスを用いて検討した。当帰芍薬散により、雌のSAMP8は皮質、海馬、線状体においてGABA, alanine, glycineなどの抑制系アミノ酸の上昇を認めた。glutamateの濃度は皮質、海馬、線状体において雄雌両方とも低下を見せたが、老化促進の見られないddYマウスではこの変化は見られなかった。

Toriizukaら¹⁶⁾は、雌C57BL/6マウスから卵巣摘出によって作成した更年期障害モデルを用いて、当帰芍薬散の脳内choline acetyltransferase活性およびnorepinephrine含量への影響を検討した。卵巣摘除後すぐに開始した当帰芍薬散の10日間投与(経口)により、卵巣摘除によるcholine acetyltransferase活性の減少は皮質および背側海馬にて抑えられたが、20日間投与ではこの現象は認められなかった。norepinephrineも同様で、当帰芍薬散の20日間投与により、皮質および腹側海馬における減少に抑制がかかった。また、step-through式受動回避試験にて、卵巣摘除で短縮されるlatencyが延長し、当帰芍薬散による記憶の保持効果が確認された。

Songら¹⁷⁾は、痴呆のモデルとして硫酸亜鉛の鼻腔内投与による嗅球破壊マウスを作成し、これに当帰芍薬散を投与して脳内monoamineおよびnerve growth factor (NGF)への影響を調べた。嗅球破壊直後より当帰芍薬散を1週間経口投与したところ、亜鉛による嗅球の3,4-dihydroxyphenyl acetic acid (DOPAC) および ho-

movanillic acid (HVA)の減少は統計学的に抑制されたが、それ以上8週間までの投与によってはDOPAC, HVAの減少傾向にとどまった。dopamine含量については変化しなかった。嗅球のNGF含量については亜鉛投与後上昇し8週間で元に戻るが、当帰芍薬散投与では1ないし2週間で急激に上昇し3週間以内に元に戻ることがわかった。この結果は、当帰芍薬散が神経の受けるダメージから神経を保護する方向に作用することを示唆した。

●当帰芍薬散の構成生薬とその作用について

(1) 芍薬 (しゃくやく)

ボタン科 (Paeoniaceae) のシャクヤク *Paeonia lactiflora* Pallas またはその他の近縁植物の根を用いる。主成分にmonoterpene配糖体であるpaeoniflorin, oxypaeoniflorin, benzoylpaeoniflorin, albiflorinなどがある。

Ohtaら¹⁸⁾は、ラットにscopolamineを投与して破壊される8方向放射状迷路における空間認識に対し芍薬エキスを経口投与すると、scopolamineの影響に拮抗した。また、芍薬の主成分paeoniflorinは濃度依存性にこのscopolamine拮抗作用を示した。しかし、scopolamineによって減少する海馬、皮質、線条体のacetylcholineの含量は、paeoniflorinでは影響されなかった。しかし、paeniflorinの前投与では線条体のみでacetylcholineの含量の低下を抑制した。Ohtaらはさらに、paeoniflorinはb-adrenergicな系を介して作用することを示した¹⁹⁾。

3. 加味温胆湯 (かみうんたんとう)* (健康保険適用外)

出典：「千金方」

構成生薬：半夏、竹茹、枳実、茯苓、甘草、人參、地黄、大棗、酸棗仁、遠志、陳皮、生姜、玄參
使用目標：加味温胆湯のものは温胆湯であり、これに酸棗仁と黄連の加わったものが加味温胆湯である。本方はもともと大病の後に体が衰弱しているにも関わらず神経が昂ぶって不眠があるような例を目標としている。これを応用して胃下垂や胃腸虚弱な人の不眠症や神経症に用いる。このことからうつ傾向のある老年痴呆に应用されるようになった。

なお本処方ではエキス製剤化されておらず、また健康保険適用外であるため、内科専門医諸氏が現段階で使うことは非常に稀であると考えられる。したがって本稿ではあまり深くは触れないことにする。

●加味温胆湯の臨床効果に関するエビデンス

荒井ら²⁰⁾は、52例のAD患者を2群に分け、加味温胆湯（煎じ薬）投与群20人と、対照群32人を平均1年間経過観察し、認知機能の指標であるmini-mental state検査（MMSE）スコアの経時変化を比較したところ、MMSEは対照群で4.1ポイント低下したのに対し、治療群では1.4ポイントの低下にとどまり、加味温胆湯投与群のAlzheimer病の進行抑制効果が統計的に高いことがわかった。また、同グループは別の報告²¹⁾で、加味温胆湯（煎じ薬）投与群のうち有効以上と判定された患者は35%で、情動面、自発性、注意力において改善を認めたとしている。

●加味温胆湯の作用機序

Wangら²²⁾は、加味温胆湯の脳内acetylcholine系へ及ぼす影響について調べた。老齢マウスに3カ月間加味温胆湯を投与したところ、皮質、線条体、海馬におけるacetylcholineの量が明らかに上昇していた。また、免疫組織化学的手法により、choline acetyltransferase（ChAT）の含有量が中郭野、Broca帯、Meynert核において高いこともわかった。加味温胆湯による寿命の延長効果もみられた。

加味温胆湯の効果は、ひとえに遠志によるところが大であると考えられている。

●加味温胆湯の構成生薬とその作用

(1) 遠志（おんじ）

ヒメハギ科（Polygalaceae）のイトヒメハギ *Polygala tenuifolia* Willdenowの根。サポニンを多く含み、onjisaponin A～Gが知られている。

遠志の抗痴呆効果に関する研究は矢部らによって精力的になされてきた。加味温胆湯がChATへ及ぼす効果はin vitroでも確認されているが²³⁾、加味温胆湯の13種の構成成分からいわゆる「一抜き処方」（12種類の生薬からなる煎じ液）を作成して検討したところ、この作用が遠志に局在し

ていることがわかった²⁴⁾。また、加味温胆湯がNerve Growth Factor（NGF）へ及ぼす誘導効果²⁵⁾も同じく遠志が担っていることがわかった²⁴⁾。中でもonjisaponinが重要であろうと考えられている。

4. その他の痴呆に用いられる処方、生薬

体が強壯で、高血圧がありがちなぼせ易いような脳血管障害型の痴呆には黄連解毒湯（おうれんげどくとう）が用いられる。また、短気になり容易に怒るようなタイプには抑肝散（よくかんさん）を用いる。前立腺肥大に伴う頻尿・夜間尿や耳鳴り、高血圧などを目標に八味地黄丸（はちみじおうがん）を選択する。意欲の低下とともに食欲が低下し、食べても味がわからないような状態を目標に補中益気湯（ほちゅうえっきとう）を用いる。加味温胆湯と同じく病後もしくは虚弱な人で貧血、心悸亢進、健忘、不眠などを目標に加味帰脾湯（かみきひとう）を用いる場合がある。加味温胆湯に比べて健胃強壯作用が強く、より胃腸の虚弱な者に用いられる。本方にも加味温胆湯と同じく遠志（おんじ）が入っている。

最近欧米でイチョウ葉エキスが老年性痴呆によく用いられている。主成分はフラボノイド類で抗酸化作用がその機序と考えられている。漢方薬成分中には上に挙げた生薬の他にフラボノイドを含み抗酸化作用を呈するものは数多くあり、この領域は漢方薬の新しい応用として今後の課題と考える。

●文献

- 1) Shimada Y, et al : A well-controlled study of Choto-san and placebo in the treatment of vascular dementia. *J Trad Med* 11 : 246-255, 1994.
- 2) Terasawa K, et al : Choto-san in the treatment of vascular dementia : a double-blind, placebo controlled study. *Phytomedicine* 4 : 15-22, 1997.
- 3) Goto H, et al : Effects of Choto-san on microcirculation, serum nitric oxide and lipid peroxides in patients with asymptomatic cerebral infarction. *Am J Chin Med* 29 : 83-89, 2001.
- 4) Mizushima Y, et al : Effect of Choto-san, a kampo medicine, on impairment of passive avoidance performance in senescence accelerated mouse (SAM). *Phytother Res* 17 : 542-545, 2003.
- 5) 張 紹輝, 他 : 鈞藤散, 鈞藤鈎及びそのアルカロイド成分の脳虚血予防作用 : マウス水迷路学習行動を指標

- として. 和漢医学雑誌 19 : 28-36, 2002.
- 6) Yuzurihara M, et al : Effect of Choto-san, a kampo medicine, on impairment of passive avoidance performance in mice. *Phytother Res* 13 : 233-235, 1999.
 - 7) Yang Q, et al : Effects of Choto-san on hemorheological factors and vascular function in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Phytomedicine* 9 : 93-98, 2002.
 - 8) Goto H, et al : Effect of *Uncaria ramulus* et *Uncus* on endothelium in spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med* 27 : 339-345, 1999.
 - 9) Shimada Y, et al : Choto-san prevents occurrence of stroke and prolongs life span in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Chin Med* 31 : 79-85, 2003.
 - 10) Shimada Y, et al : Protective effect of phenolic compounds isolated from the hooks and stems of *Uncaria sinensis* on glutamate-induced neuronal death. *Am J Chin Med* 29 : 173-180, 2001.
 - 11) 稲永和豊, 他 : 老年期認知障害の当帰芍薬散による治療効果 多施設共同研究. *Prog Med* 16 : 293-300, 1996.
 - 12) 山本孝之 : アルツハイマー型痴呆の漢方療法. 和漢医学雑誌 6 : 454-455, 1990.
 - 13) Itoh T, et al : Regulatory effect of danggui-shaoyao-san on central cholinergic nervous system dysfunction in aged mice. *Am J Chin Med* 24 : 205-217, 1996.
 - 14) Ueda Y, et al : Free radical scavenging activity of the Japanese herbal medicine toki-shakuyaku-san (TJ-23) and its effect on superoxide dismutase activity, lipid peroxides, glutamate, and monoamine metabolites in aged rat brain. *Neurochem Res* 21 : 909-914, 1996.
 - 15) Komatsu M, et al : Different changes in concentrations of monoamines and their metabolites and amino acids in various brain regions by the herbal medicine/Toki-Shakuyaku-San between female and male senescence-accelerated mice (SAMP8). *Neurochem Res* 24 : 825-831, 1999.
 - 16) Toriizuka K, et al : Effects of Kampo medicine, Toki-shakuyaku-san (Tang-Kuei-Shao-Yao-San), on choline acetyltransferase activity and norepinephrine contents in brain regions, and mitogenic activity of splenic lymphocytes in ovariectomized mice. *J Ethnopharmacol* 71 : 133-143, 2000.
 - 17) Song QH, et al : Long term effects of toki-shakuyaku-san on brain dopamine and nerve growth factor in olfactory-bulb-lesioned mice. *Jpn J Pharmacol* 86 : 183-188, 2001.
 - 18) Ohta H, et al : Peony and its major constituent, paeoniflorin, improve radial maze performance impaired by scopolamine in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 45 : 719-723, 1993.
 - 19) Ohta H, et al : Involvement of beta-adrenergic systems in the antagonizing effect of paeoniflorin on the scopolamine-induced deficit in radial maze performance in rats. *Jpn J Pharmacol* 62 : 345-349, 1993.
 - 20) 荒井啓行, 他 : アルツハイマー病の薬物療法—加味温胆湯による治療介入の試み. 日本老年医学雑誌 37 : 212-215, 2000.
 - 21) 鈴木朋子, 他 : アルツハイマー病に対する加味温胆湯の臨床効果の検討. 第50回日本東洋医学会学術総会. 1999.
 - 22) Wang Q, et al : Potentiation of brain acetylcholine neurons by Kami-Untan-To (KUT) in aged mice: implications for a possible antidementia drug. *Phytomedicine* 7 : 253-258, 2000.
 - 23) Yabe T, et al : Effects of Kampo medicines on choline acetyltransferase activity in rat embryo septal cultures. *J Trad Med* 12 : 54-60, 1995.
 - 24) Yabe T, et al : Enhancements of choline acetyltransferase activity and nerve growth factor secretion by *Polygalae Radix*-extract containing active ingredients in Kami-untan-to. *Phytomedicine* 4 : 199-205, 1997.
 - 25) Yabe T, et al : Induction mechanism of nerve growth factor synthesis by Kami-untan-to ; Role of cyclic AMP and c-fos mRNA accumulation. *Phytomedicine* 4 : 191-198, 1997.

*痴呆は平成16年より認知症と改称されています。

関節リウマチの漢方治療

慶応義塾大学医学部 漢方医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) は、30～50代の女性に好発し、わが国では100万人程度の患者数が存在する。症状としては、関節痛、関節局所の腫脹、熱感、発赤などの関節症状が、多くの場合対称性かつ多発性に見られるほか、発熱、全身倦怠感、皮下結節、間質性肺炎、涙腺および唾液腺炎、血管炎などの関節外症状も高頻度に見られる。RAの病態には自己免疫機構の異常が大きく関与しており、病変の主座である関節には自己反応性Tリンパ球が集簇し、関節滑膜の炎症／増殖と血管新生がみられる。IL-6やTNF- α など種々のサイトカインの関与も知られている。

RAの検査所見は、赤沈の亢進やCRPの高値などの炎症所見、免疫グロブリンの増加、白血球の増加などが見られる。血清リウマトイド因子は陽性であればRAの疑いが強くなるが、陰性の場合もある。関節X線撮影所見では、関節裂隙の狭小化、骨びらん像を認める。進行例では関節の高度な変形が見られる。診断には明確な基準はなくアメリカリウマチ協会の分類基準が流用され頻用されているが、この分類基準とて、多彩な症状を呈するRA患者個々の診断には明らかに不向きであり、正確な診断は十分な臨床経験に基づいた個々の医師の総合的な診断に委ねられている。RAのうち難治で早く進行する予後不良のものを「悪性 (malignant) 関節リウマチ (MRA)」と称し、通常の関節リウマチとは臨床上加えられている。

RAの西洋医学的治療は、炎症の沈静化、および自己免疫異常の正常化、ひいては疼痛を緩和し、関節破壊の進行や関節外臓器の障害を阻止することを目標とする。内科的療法 (薬物療法)、理学療法、生活指導のほか、変形の著しいものには手術療法が採られる。アメリカリウマチ学会から最

近示された指針¹⁾によると、RAでは炎症所見の見られない発症早期から免疫制御作用のある (methotrexate : MTX) などの抗リウマチ薬 (DMARDs) を使用することが望ましいとされている。現在のわが国では、salazopyrin, actarit, bucillamine, mizoribine, penicillamine, auranofin, lobenzaritなどが経口DMARDsとして使用される。注射剤にはsodium aurothiomalate (金製剤) があり、最近では、生物製剤のinfliximab (抗TNF- α 抗体) が使用できるようになっている。一方で非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) もRAの一般的な薬物療法であり、DMARDsの補助療法として主に疼痛緩和のために用いられる。最も推奨されるのはcyclooxygenase-2 (COX-2) 選択性が高く消化管作用の少ないmeloxicamである。etodolacもよく用いられる。またloxoprofen, indometacin farnesil, ampiroxicamなどのプロドラッグ類もよく用いられる。これらNSAIDs以外に、ステロイド剤のprednisoloneを使うこともある。MRAではこれ以外に、cyclophosphamide, azathioprineなどの免疫抑制剤も併用される。

本邦にはDMARDsの適切な使用ガイドラインが存在しない。またDMARDsには間質性肺炎、肝障害、腎障害、骨髄抑制などいくつかの重篤な副作用が知られており、頻度も高いため、治療が継続できないことがしばしば起こりうる。そこで漢方薬も治療法に加えられることがしばしばある。

1. 柴苓湯 (さいれいとう)

出典：「世医得効方」

構成生薬：柴胡、黄芩、人参、半夏、大棗、生姜、甘草、猪苓、茯苓、沢瀉、白朮、桂皮

関節リウマチの漢方治療

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

関節リウマチの漢方治療

慶応義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis : RA) は、30～50代の女性に好発し、わが国では100万人程度の患者数が存在する。症状としては、関節痛、関節局所の腫脹、熱感、発赤などの関節症状が、多くの場合対称性かつ多発性に見られるほか、発熱、全身倦怠感、皮下結節、間質性肺炎、涙腺および唾液腺炎、血管炎などの関節外症状も高頻度にみられる。RAの病態には自己免疫機構の異常が大きく関与しており、病変の主座である関節には自己反応性Tリンパ球が集簇し、関節滑膜の炎症／増殖と血管新生がみられる。IL-6やTNF- α など種々のサイトカインの関与も知られている。

RAの検査所見は、赤沈の亢進やCRPの高値などの炎症所見、免疫グロブリンの増加、白血球の増加などが見られる。血清リウマトイド因子は陽性であればRAの疑いが強くはなるが、陰性の場合もある。関節X線撮影所見では、関節裂隙の狭小化、骨びらん像を認める。進行例では関節の高度な変形が見られる。診断には明確な基準はなくアメリカリウマチ協会の分類基準が流用され頻用されているが、この分類基準とて、多彩な症状を呈するRA患者個々の診断には明らかに不向きであり、正確な診断は十分な臨床経験に基づいた個々の医師の総合的な診断に委ねられている。RAのうち難治で早く進行する予後不良のものを「悪性 (malignant) 関節リウマチ (MRA)」と称し、通常関節リウマチとは臨床上区別している。

RAの西洋医学的治療は、炎症の沈静化、および自己免疫異常の正常化、ひいては疼痛を緩和し、関節破壊の進行や関節外臓器の障害を阻止することを目標とする。内科的療法 (薬物療法)、理学療法、生活指導のほか、変形の著しいものには手術療法が採られる。アメリカリウマチ学会から最

近示された指針¹⁾によると、RAでは炎症所見の見られない発症早期から免疫制御作用のある (methotrexate : MTX) などの抗リウマチ薬 (DMARDs) を使用することが望ましいとされている。現在のわが国では、salazopyrin, actarit, bucillamine, mizoribine, penicillamine, auranofin, lobenzaritなどが経口DMARDsとして使用される。注射剤にはsodium aurothiomalate (金製剤) があり、最近では、生物製剤のinfliximab (抗TNF- α 抗体) が使用できるようになっている。一方で非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) もRAの一般的な薬物療法であり、DMARDsの補助療法として主に疼痛緩和のために用いられる。最も推奨されるのはcyclooxygenase-2 (COX-2) 選択性が高く消化管作用の少ないmeloxicamである。etodolacもよく用いられる。またloxoprofen, indometacin, farnesil, ampiroxicamなどのプロドラッグ類もよく用いられる。これらNSAIDs以外に、ステロイド剤のprednisoloneを使うこともある。MRAではこれ以外に、cyclophosphamide, azathioprineなどの免疫抑制剤も併用される。

本邦にはDMARDsの適切な使用ガイドラインが存在しない。またDMARDsには間質性肺炎、肝障害、腎障害、骨髄抑制などいくつかの重篤な副作用が知られており、頻度も高いため、治療が継続できないことがしばしば起こりうる。そこで漢方薬も治療法に加えられることがしばしばある。

1. 柴苓湯 (さいれいとう)

出典：「世医得効方」

構成生薬：柴胡、黄芩、人参、半夏、大棗、生姜、甘草、猪苓、茯苓、沢瀉、白朮、桂皮

使用目標：本処方は小柴胡湯と五苓散（ごれいさん）の合方であり、使用目標もそれぞれのものが合わさったものと考えてよい。すなわち、中程度の体力の人で、心窩部から季肋部にかけて苦満感ならびに抵抗・圧痛（胸脇苦満）があり（小柴胡湯）、尿量が減少して浮腫や口渴などを伴うもの（五苓散）によい。

●柴苓湯の臨床効果に関するエビデンス

松浦²⁾は、柴苓湯のRAに対する治療効果をN-(2-carboxyphenyl)-4-chloroanthranilic acid (lobenzarit) を比較対照薬として、多施設における封筒法によるランダム割付け試験によって検討した。柴苓湯投与群は、lobenzaritと同等以上の全般改善度を示し、副作用発現例はlobenzaritよりも少なく、高い安全性を示した。また、診療経過中に蛋白尿を合併し柴苓湯を投与した31症例中16例(51.6%)に、蛋白尿消失あるいは著明な減少などの改善が比較的短期間に見られたという。

同じく松浦³⁾は別の研究で、RA 33症例に対する柴苓湯投与の効果を検討した。投与開始後の臨床活動指数(CAI)の推移より10例に有効性を認めた。また、柴苓湯のDMARDとしての作用はMTX, bucillamineほど強くはないと推定された。また、RA症例における柴苓湯の適応症例選択の為の「証」の手がかりを得るべく、症例を群別化し検討したところ、蛋白尿発現例では非発現例に比較して血清IgA値が高かったが、柴苓湯の投与による変化は見出せなかった。

●柴苓湯の作用機序

Furuyaら⁴⁾は、RA関節炎の実験モデルとされているadjuvant関節炎ラットを用いて柴苓湯の効果を検討した。柴苓湯をadjuvant投与日から投与すると、二次炎症における足浮腫が有意に抑制された。また、柴苓湯の投与による体重減少、リンパ組織の重量の減少、脾臓及びリンパ節細胞のCD3及びCD4の発現率の変化はなく、glucocorticoidsと異なる作用を伺わせた。また、脾臓及びリンパ節細胞の自己増殖を抑制し、結核死菌刺激による脾臓細胞の増殖反応とリンパ節細胞のIFN- γ の産生を有意に抑制した。さらに二次炎症の発症がピークに達した時点で柴苓湯を投与した

場合も足浮腫は有意に抑制された。以上の結果から、柴苓湯はadjuvant関節炎を誘導するT細胞の機能を抑制することにより足浮腫を抑制することが示唆された。

Yamashikiら⁵⁾は、in vitroで、健常人の末梢血単核球にmitogenやcytokineを加えてinterferon- γ (IFN- γ)を誘導する際にさらに柴苓湯エキスを加えて培養し、その影響を検討した。その結果、柴苓湯はPWMやPHAに誘導されるIFN- γ の産生を抑制し、逆にIL-2に誘導される少量のIFN- γ の産生は促進することから、柴苓湯はIFN- γ が誘導される際に何らかの調節を行うことが示唆された。

Kanauchiら⁶⁾は、柴苓湯が自己免疫を起し易いMRL/MP-lpr/lpr (MRL/lpr)マウスの紅斑性狼瘡様皮疹に及ぼす効果を検討した。柴苓湯を経口投与した生後1カ月の雌では、真皮表皮境界部のIgG沈着の減少、抗DNA抗体、リウマチ因子及びリンパ球増殖反応の減少がみられ、柴苓湯がRAにも有効であることが推測された。

Itoら⁷⁾は、柴苓湯のMRL/lprマウスにおける皮膚、腎、脾細胞、血清の免疫的变化への影響を見た。柴苓湯投与により蛋白尿が改善し、腎のhematoxylin体、血清BUNが減少し、柴苓湯がループス腎炎を抑制する可能性を示した。ループス皮膚炎/腎炎のマーカーであるCD19と血清IgG1は柴苓湯を投与したマウスで減少していた。B細胞の作用が柴苓湯で抑制された可能性がある。さらに、脾細胞のCD4/8比とリンパ球分化能は低下していた。IL-4産生脾細胞の数はELISPOT assayで増加しており、IFN- γ mRNA発現は減少していた。Thバランスを考えると、MRL/lprマウスではTh1優位が重要であるが、柴苓湯によりTh1 axisが抑制されTh2 axisが優位になっていた。一方、Th2細胞型immunoglobulins (IgG1)が抑制されていた。以上の結果から、柴苓湯はTh1/Th2バランスおよび高globulin血症を改善することがわかった。

●柴苓湯の構成生薬とその作用機序

- (1) 柴胡 (さいこ)
- (2) 黄芩 (おうごん)
- (3) 人參

いずれも抗炎症作用、免疫調節作用をもつ。詳

しくは拙著（認定内科専門医のための漢方医学講座 第3回「感冒の漢方治療」⁸⁾，第5回「気管支喘息の漢方治療」⁹⁾を参照)

(4) 茯苓（ぶくりょう）（認定内科専門医のための漢方医学講座 第1回「functional dyspepsiaの漢方治療」¹⁰⁾を参照)

茯苓は消化器に対する作用が優れているが，抗炎症作用もあることが知られている．例えば，Cuellarら¹¹⁾によると，茯苓エキスはマウスにcarageenan, arachidonic acid, phorbol ester (TPA)で誘導した急性浮腫，TPAで誘導される慢性炎症，oxazoloneで誘導した遅延性過敏性反応などを抑制する．その成分はdehydrotumulosic acidとpachymic acidというtriterpeneであることがわかった．

Yasukawaら¹²⁾は，茯苓の抗炎症作用の有効成分をtriterpeneの一種3 beta-p-hydroxybenzoyldehydrotumulosic acidであると同定し，これがマウスの耳介にTPAおよびarachidonic acidで誘導した炎症を抑制することを示した．

(5) 沢瀉（たくしゃ）

オモダカ科 (Alismataceae) のサジオモダカ (Alisma orientale Juzepczuk) の塊茎で，通例は周皮を除いたもの．利尿作用が有名である．

Matsudaら¹³⁾は，沢瀉のmethanol抽出液がzymozanで誘導したラットの足腫浮腫と血管透過性を抑制することを示し，補体で誘導される溶血の抑制作用が古典的および第2経路の両方を抑制することで発揮されることを示した．また，有効成分はalisol A, alisol A monoacetate, alisol B, alisol B monoacetateというtriterpeneであり，sesquiterpeneのalismol, alismoxideはこの作用を持たないことがわかった．

Kimら¹⁴⁾は，沢瀉の水抽出液からinducible nitric oxide synthase (iNOS) の阻害物質を単離し，alismolおよびalisol B monoacetateであるとした．これらの阻害剤の作用はiNOS遺伝子の転写抑制を一部介することであるとした．

2. 防已黄耆湯（ぼういおうぎとう）

出典：「金匱要略」

構成生薬：黄耆，防已，白朮，生姜，甘草，大棗

使用目標：体力が比較的低下し，色白で筋肉は柔らかく，いわゆる「水太り」体質のもので，全身の倦怠感や多汗傾向を訴える場合，特に浮腫や尿量減少，関節（特に膝関節）の腫脹，疼痛などを伴うものによい．本処方が適するものの腹診上の典型的所見は俗に「蛙腹」あるいは「ガマ腹」と呼ばれ，非常に有名である．これは皮下脂肪が多く腹筋が弱い場合を指す．肥満傾向のもの膝のトラブル（変形性膝関節症など）に広く用いられている．

●防已黄耆湯の臨床効果に関するエビデンス

長坂ら¹⁵⁾は，RA患者54例に対し漢方治療（煎じ薬）を1年間行い，その有効性について検討した．Steinbrockerの機能・病期分類の平均値はclass 2.3, stage 2.5であった．35例は受診前より西洋薬を服用していた．漢方治療を1年間継続できた症例は49例では，ランスバリー指数変法にて著効41%，有効10%，やや有効18%，無効あるいは悪化31%であった．また，西洋薬服用例のうち26例は西洋薬の中止，減量が可能であった．奏効率が最も高かったのは防已黄耆湯加味であった．防已と黄耆を増量すると効果がより高かった．

田中ら¹⁶⁾は，活動性RA 32症例に防已黄耆湯エキス剤を投与しその有用性を検討した．投与前と投与後6週間で比較したところ，朝のこわばり，疼痛関節数，腫脹関節数，握力は有意に改善した．CRP値は改善傾向が認められたものの，血沈値，リウマチ因子には変化が見られなかった．個々の症例別に判定すると，疼痛関節数または腫脹関節数が投与前値の1/2以下となった有効例が14例存在し，全部で60%の症例に効果が認められた．以上より防已黄耆湯は，NSAIDsおよびステロイド剤の併用下ではあるが，問題となるような副作用もなく，RAに有効であることが示された．

大野ら¹⁷⁾は，lobenzaritと防已黄耆湯併用療法によって，ランスバリー活動性指数は6カ月後有意 ($p < 0.005$) に改善することを示し，この効果はlobenzaritと柴苓湯併用群 ($p < 0.005$)，lobenzarit単独投与群 ($p < 0.01$) と群間比較しても優れていることが判明した．また，lobenzaritと防已黄耆湯の併用療法によって，loben-

zaritあるいは防己黄耆湯単独療法では期待が持てないとされている赤沈値 ($p < 0.005$), リウマトイド因子 ($p < 0.01$), 高 γ グロブリン血症 ($p < 0.01$) の改善も認められ, lobenzarit + 防己黄耆湯併用療法は良いDMARDsとなり得ることがわかった。

●防己黄耆湯の作用機序

防己黄耆湯の抗リウマチ作用機序に関する基礎研究は見当たらないが, 本処方の主薬である黄耆, 防己がその作用を担うと考えられる。

●防己黄耆湯の構成生薬とその作用機序

(1) 黄耆 (おうぎ)

マメ科 (Leguminosae) の *Astragalus membranaceus* Bunge または *Astragalus mongholicus* Bunge の根。「気」を補う作用, 利尿および止汗作用があることがよく知られている。

Chuらは, 黄耆エキスの免疫抑制作用について, *in vitro*¹⁸⁾ および *in vivo*¹⁹⁾ にて検討した。健常人および癌患者の末梢血単核球を使って異種移植片対宿主作用を *in vitro* で検討するシステムを用い, これに黄耆エキスおよびその粗分画を投与したところ, 増強効果が見られた¹⁸⁾。健常人の末梢血単核球を cyclophosphamide の前投与で免疫抑制状態にしたラットに注射して異種移植片対宿主作用を見る *in vivo* システムでは, 黄耆の粗分画は免疫抑制を解除する作用を示し, 免疫増強作用をもつことが示された¹⁹⁾。

Zhaoら²⁰⁾ は, 正常マウスおよび cyclophosphamide, 放射線照射, 加齢のいずれかで免疫抑制状態としたマウスに黄耆エキスを投与し, 抗体産生が増強すること, それは Th細胞の増加と関連すること, を示した。

Leeら²¹⁾ は, *in vitro* で, MTXによって抑えられるマウス脾細胞の分化を黄耆エキスが逆に分化させることを示した。さらに黄耆エキスは, MTXによって抑えられる IL-1 α , IL-12 p40 の発現を増加させることも示し, 黄耆の免疫増強作用を裏付けた。

(2) 防己 (ぼうい)

ツヅラフジ科 (Menispermaceae) のオオツヅラフジ *Sinomenium acutum* Rehder et Wilson のツル性の茎および根茎。利尿作用, 止痛作用があ

ることが知られている。

Shenら²²⁾ は, 防己エキスが, 単離したヒト末梢血中好中球及ぼす抗炎症作用について検討した。N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine (fMLP) または leukotriene B4 で誘導される細胞接着, 遊走を濃度依存的に抑制することがわかった。また, 防己に含まれる fangchinoline, tetrandrine にても同様の結果が得られ, これらが防己中の活性物質であるとされた。また, 防己エキスおよびこれらの物質は, 活性酸素産生を減少させること, G蛋白活性化による Caイオンの細胞内流入を介した細胞接着を担う Mac-1 (CD11b/CD18) の発現を抑制することにより好中球の細胞接着を抑制することがわかった。

3. 桂枝加朮附湯 (けいしかじゅつぶとう)

出典: 「吉益東洞経験方」

構成生薬: 桂皮, 芍薬, 大棗, 生姜, 甘草, 朮, 附子

使用目標: 体力が低下し冷え性の傾向があるもので, 四肢関節の疼痛, 腫脹, 可動性制限などがあり, 冷えにより症状が増強する場合に用いる。微熱, 盗汗, 朝の手のこわばり, 尿量減少などがある場合に良い。本処方は, 感冒の治療などによく使われる桂枝湯⁸⁾ に止痛効果, 冷えの改善効果などをもつ附子を加えたものである。本処方に茯苓を加えてさらに効果を強めたものが桂枝加苓朮附湯 (けいしかりょうじゅつぶとう) である。

●桂枝加朮附湯の臨床効果に関するエビデンス

松多²³⁾ は, RA で, CRP が 1 以上で, 投与開始 2 カ月前から投与中に新しく DMARDs やステロイドを加えなかった 52 例の患者を対象とし, 桂枝加朮附湯, 桂枝加苓朮附湯の投与による血液検査項目の変化を見た。全体では A/G 比と赤沈値が有意な改善を示し, CRP と Hb は改善傾向を示した。しかし, 使用中の DMARDs に d-penicillamine が含まれている場合は全く改善傾向を示さず, buccillamine が含まれている場合には CRP のみにおいてやや改善傾向がみられた。sodium aurothiomalate 単独では CRP が改善傾向を示し,

sodium aurothiomalateとステロイドの併用ではA/G比が改善傾向を示した。金剤が含まれる場合、赤沈値が有意な改善を示し、A/G比とCRPは改善傾向を示した。MTXが含まれている場合、Hbが有意な改善を示した。A/G比、CRP、Hb、赤沈値の4項目全てが改善した16名と悪化した7名の背景を比較したところ、IgMが改善群において低いことがわかった。

●桂枝加朮附湯の作用機序

谷崎ら²⁰⁾はRA 29例に対してツムラ桂枝加朮附湯を投与し、リンパ球表面マーカーの頻度の変化について検討した。桂枝加朮附湯投与によりCD8 + CD11 + (suppressor/cytotoxic) T cellの頻度はステロイド剤使用例/非使用例いずれにおいても増加する傾向を示し、一方CD4 + 2H4 + (helper/inducer) T cellの頻度は減少する傾向が観察された。

●桂枝加朮附湯の構成生薬とその作用機序

桂皮、芍薬、附子に消炎鎮痛効果があり、特に附子はその作用において優れている。しかし、RAの病態および治療と関連するような免疫調節に関する作用についての研究は、我々の知るところではなされていないようである。

4. RAの治療に使われるその他の漢方薬

上記の他にもRAに用いられる漢方薬は多々ある。一般的にはRAの時期、症状に応じて使い分ける。基本的には病初期で局所の炎症が強く、熱感のある場合には麻黄を含む処方を選択する。麻黄はエフェドリンが主成分であり、交感神経の刺激により気道拡張作用があることで呼吸器疾患によく用いられるが、もう一つの成分であるプソイドエフェドリンに抗炎症作用ならびに血管収縮作用があり、鎮痛効果がある。ただし麻黄による胃腸障害が出る場合があるので注意する。

病期が進行し、体力が衰えてくるとともに局所の炎症よりも変形によるADLの障害が出てくる時期になると附子を含む処方を中心となってくる。また、関節痛以外の諸症状にはその症状に応じた漢方薬を選択する。

(1) 麻杏薏甘湯 (まきょうよくかんとう)

構成生薬：麻黄、杏仁、薏苡仁、甘草

使用目標：発症早期で関節の腫脹、熱感も軽度である場合に用いる。麻黄とともに薏苡仁 (よくいにん=はと麦) が含まれる。薏苡仁には消炎鎮痛作用・解熱鎮痛作用があり、相乗効果により鎮痛作用を有する。

(2) 越婢加朮湯 (えっぴかじゅつとう)

構成生薬：石膏、麻黄、朮、大棗、甘草、生姜
使用目標：発症早期で局所の熱感・腫脹があり、発汗、口渴、尿量減少などがある場合に用いる。

(3) 薏苡仁湯 (よくいにんとう)

構成生薬：薏苡仁、朮、当帰、麻黄、桂皮、芍薬、甘草

使用目標：発症から少し時期を経て局所の熱感、腫脹がある場合に用いる。

(4) 大防風湯 (だいぼうふうとう)

構成生薬：黄耆、地黄、芍薬、朮、当帰、杜中、防風、川芎、甘草、羌活、牛膝、大棗、人参、乾姜、附子

使用目標：体力が低下してきて顔色が悪く、痛みが慢性に経過しているが、局所の熱、腫脹が顕著でない。体力のない患者であれば病早期から用いることもある。

さいごに

漢方薬には免疫調節作用があり、リウマチ以外の膠原病、気管支喘息などのアレルギー性疾患に非常によく用いられてきた。すでに述べたように、感冒治療も合わせ考えると、そのことがよく理解できる。最近では、十全大補湯や補中益気湯がNK細胞などを介した作用で腫瘍免疫にも関与できることが実験的に示されている。

RAは、(1) 病変が関節に顕著であるものの、病態から考えれば全身性疾患として捉えるべきであり、単剤による西洋医学的治療には限界があること、(2) RAの明確な診断基準がなく、RA患者は多彩な症状を呈すること、(3) DMARDs、NSAIDsにはいくつかの重篤な副作用が知られており、頻度も高く、使用できないケースも時に存在すること、などの理由から、RAの補助療法として漢方薬にも大きな期待がかかっているのである。軽度のRAならば漢方単独でも治療可能な場合もあるが、すでに示した通り漢方薬はDMARDsの補助療法としても非常に有効であるので、ぜひRAの診療に漢方薬を導入していただき

たい。

● 文 献

- 1) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines : Guidelines for the management of rheumatoid arthritis : 2002 Update. *Arthritis Rheum* 46 : 328-346, 2002.
- 2) 松浦美喜雄 : 慢性関節リウマチ (RA) の漢方治療 RA 症例に対する柴苓湯の効果. *漢方と最新治療* 5 : 369-374, 1996.
- 3) 松浦美喜雄 : 慢性関節リウマチ (RA) 診療における柴苓湯の効果. *Modern Physician* 14 : 403-408, 1994.
- 4) Furuya Y, et al : ルイスラットにおけるアジュバント誘導性関節炎に対する柴苓湯 (Chai-Ling-Tang) の効果. *和漢医薬学雑誌* 15 : 195-201, 1999.
- 5) Yamashiki M, et al : Effects of the herbal medicine "Sai-rei-to" on in vitro interferon-gamma production of peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Lab Immunol* 38 : 153-160, 1992.
- 6) Kanauchi H, et al : Evaluation of the Japanese-Chinese herbal medicine, kampo, for the treatment of lupus dermatoses in autoimmune prone MRL/Mp-lpr/lpr mice. *J Dermatol* 21 : 935-939, 1994.
- 7) Ito T, et al : Unique therapeutic effects of the Japanese-Chinese herbal medicine, Saire-to, on Th1/Th2 cytokines balance of the autoimmunity of MRL/lpr mice. *J Dermatol Sci* 28 : 198-210, 2002.
- 8) 入江祥史, 他 : 感冒の漢方治療. *内科専門医会誌* 14 : 636-641, 2002.
- 9) 入江祥史, 他 : 気管支喘息の漢方治療. *内科専門医会誌* 15 : 273-279, 2003.
- 10) 入江祥史, 他 : Functional dyspepsia の漢方治療について. *内科専門医会誌* 14 : 173-180, 2002.
- 11) Cuellar MJ, et al : Effect of the basidiomycete *Poria cocos* on experimental dermatitis and other inflammatory conditions. *Chem Pharm Bull* 45 : 492-494, 1997.
- 12) Yasukawa K, et al : 3 beta-p-hydroxybenzoyldehydroxymulonic acid from *Poria cocos*, and its anti-inflammatory effect. *Phytochemistry* 48 : 1357-1360, 1998.
- 13) Matsuda H, et al : Studies on *Alismatis Rhizoma*. II. Anti-complementary activities of methanol extract and terpene components from *Alismatis Rhizoma* (dried rhizome of *Alisma orientale*). *Biol Pharm Bull* 21 : 1317-1321, 1998.
- 14) Kim NY, et al : In vitro inducible nitric oxide synthesis inhibitors from *Alismatis Rhizoma*. *Biol Pharm Bull* 22 : 1147-1149, 1999.
- 15) 長坂和彦, 他 : 防己黄耆湯における慢性関節リウマチ 54 症例の検討. *リウマチ科* 27 : 481-487, 2002.
- 16) 田中政彦, 他 : 慢性関節リウマチに対する防己黄耆湯の有用性について. *日本東洋医学雑誌* 40 : 73-77, 1989.
- 17) 大野修嗣, 他 : 慢性関節リウマチに対するツムラ防己黄耆湯と lobenzarit の併用療法. *臨床リウマチ* 3 : 135-142, 1991.
- 18) Chu DT, et al : Immunotherapy with Chinese medicinal herbs. I. Immune restoration of local xenograft-versus-host reaction in cancer patients by fractionated *Astragalus membranaceus* in vitro. *J Clin Lab Immunol* 25 : 119-123, 1988.
- 19) Chu DT, et al : Immunotherapy with Chinese medicinal herbs. II. Reversal of cyclophosphamide-induced immune suppression by administration of fractionated *Astragalus membranaceus* in vivo. *J Clin Lab Immunol* 25 : 125-129, 1988.
- 20) Zhao KS, et al : Enhancement of the immune response in mice by *Astragalus membranaceus* extracts. *Immunopharmacology* 20 : 225-233, 1990.
- 21) Lee YS, et al : Immunomodulatory effects of aqueous-extracted *Astragali radix* in methotrexate-treated mouse spleen cells. *J Ethnopharmacol* 84 : 193-198, 2003.
- 22) Shen YC, et al : Anti-inflammatory effects of the partially purified extract of *radix Stephaniae tetrandrae* : comparative studies of its active principles tetrandrine and fangchinoline on human polymorphonuclear leukocyte functions. *Mol Pharmacol* 60 : 1083-1090, 2001.
- 23) 松多邦雄 : 桂枝加朮附湯. *リウマチ科* 27 : 384-388, 2002.
- 24) 谷崎勝朗, 他 : 慢性関節リウマチに対するツムラ桂枝加朮附湯投与時のリンパ球表面マーカーの検討. *臨床と研究* 70 : 3689-3692, 1993.

過敏性腸症候群の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

過敏性腸症候群の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

過敏性腸症候群 (Irritable bowel syndrome : 以下IBSと略す) は, 腹痛, 腹部の不快感, 便秘や下痢などの便通異常などの消化器症状を伴うものの, それを説明しうるだけの器質的な異常, もしくは代謝異常が存在しないものをいう. 非常に多く見られる疾患で, 日本人の25%¹⁾, アメリカ人では10~20%²⁾ 程度が罹患していると言われている. しかし, 実際に治療を求めて受診するのは25%から30%であり, 専門医を受診しているのは1%未満であるという.

病因は不明であるが, IBSの患者には著しい精神医学的な徴候が見られることが多く, その割合は半数以上に上るといふ報告もある.

診断は, 定義からして除外診断が中心となる. よく使われているRome-II基準³⁾では, 「過去12カ月間で連続性の有無に関わらず12週以上腹部不快感あるいは腹痛があり, さらに次の3項目(1. 排便によって軽快する, 2. 発症時に排便回数の変化を伴う, 3. 発症時に便性状の変化を伴う)の内2つ以上を満たすもの」とある. またManningの基準⁴⁾では, 「腹痛発症時の頻回な排便, またそのときの下痢, 粘液の排出, 排便による腹痛の軽減, 残便感」を挙げている. 病型としては, 下痢型, 便秘型, 交代型などとなっている.

治療は, 薬物治療に精神療法などが中心となる. 予後は非常に良いが, 長期にわたるケアが必要である. 薬物治療では対症療法が中心となり, 整腸剤や下剤, もしくは抗不安剤や抗うつ剤が適宜投与されている. 最近では合成高分子化合物 polycarbophil calcium が使用されるようになった. これは水分を吸収することで便の水分バランスを調節するといわれている. しかし, 術後のイレウスや腎結石には使用禁忌であり, また消化器症状を中心とした副作用が多いため, 漢方もよい適応と

なっている.

1. 桂枝加芍薬湯 (けいしかしゃくやくとう)

出典: 「傷寒論」

構成生薬: 桂皮, 芍薬, 大棗, 生姜, 甘草

使用目標: 本処方は体力の低下した人で, 腹部が膨満し, 腹痛があり, 裏急後重 (テネスマス) を伴う下痢, あるいは便秘する場合に用いる. 便秘はあるが快通しない場合, 下剤服用後の腹痛開腹術後の便通異常にも用いられる. 構成生薬は桂枝湯のそれと全く同じであるが, 本方は桂枝湯の倍量の芍薬を含んでいるため, 作用がかなり異なったものとなっている.

●桂枝加芍薬湯の臨床効果に関するエビデンス

佐々木ら⁵⁾は, 桂枝加芍薬湯 (EK-60) のIBSに及ぼす治療効果について, 76施設におよぶ大規模な二重盲検無作為化比較試験を行った. 総症例数は286例 (EK-60群148例, 対照薬群138例) とし, EK-60群にはEK-60 6gを, 対照薬群にはEK-60 0.16gを含む対照薬を1日3回, 8週間投与し, 最終全般改善度, 概括安全度, 有用度などを詳細に検討している.

これによると, 最終全般改善度 (対象例204例: EK-60群108例, 対照薬群96例) では両群間に統計的に有意な差がなかった. 概括安全度 (対象例: EK-60群124例, 対照薬群108例) はEK-60群, 対照薬群それぞれ, 88.7%, 90.7%で統計的に有意な差が認められなかった. 有用度 (対象例: EK-60群119例, 対照薬群103例) についても統計的に有意な差が認められなかった. 腹痛改善度に絞ると, 「中等度改善」以上の改善率でEK-60群は対照薬群に比し改善傾向が認められた. さらに, 腹痛改善度の病型別層別解析では, 下痢型でEK-60群が対照薬群に比し改善傾向があ

り、「中等度改善」以上の改善率ではEK-60群が対照薬群に比し優れていた。また、高度の副作用として、EK-60群で嘔気、全身の熱感、胸部不快感、気分不良、肝機能異常が各1件、対照薬群で嘔気が1件あった。また、解析除外症例のEK-60群で全身熱感、腹痛が各1件あり、出現率としては大変低いと考えられた。

このように、桂枝加芍薬湯は下痢型のIBSに効果が高いことがわかっているが、今後はpolycarboxophil calciumなどとの比較検討も必要になると考えられる。

●桂枝加芍薬湯の作用機序

Saitohら⁶⁾は、桂枝加芍薬湯(TJ-60)が下痢に及ぼす影響について調べた。TJ-60は1000mg/kg, p.oの量でpilocarpine, 塩酸バリウム, ひまし油で誘導した下痢を抑制した。正常な状態ではこの量でもTJ-60は小腸の通過に影響を与えなかったが、neostigmineで誘導した通過時間の短縮を濃度依存性に抑制した。TJ-60は単離した小腸の休止期の張力には影響しなかったが、低周波電気刺激で誘発した収縮を選択的に抑制した。これらの結果から、TJ-60の下痢抑制効果は、過剰に加速された小腸通過を抑制することによるものであり、副交感神経より放出されるacetylcholineの阻害も一部関与することがわかった。

Nobeら⁷⁾は、TJ-60が糖尿病性胃腸障害に及ぼす効果について検討した。streptozotocin (STZ)で糖尿病を誘発したラットに、insulin (12 U/kg)またはTJ-60(餌に1%で混合)を投与し、Diacylglycerol (DG)およびDG kinase活性を単離した大動脈平滑筋で検討した。休止期の胃平滑筋ではDG kinase活性はコントロール群に比べて上昇しており、carbachol (CCh)に対する反応も消失していた。一方、休止期の回腸平滑筋では投与群とコントロール群での差は見られず、CChに対する反応は抑制され、TJ-60は糖尿病モデル消化管のDG kinase活性に対して抑制効果があることが示された。DGの測定により、TJ-60は細胞レベルでDG kinaseを抑制することによりDGを変化させていることが明らかとなった。TJ-60はこのメカニズムにより腸の運動異常を是正していることが判明した。

Yamasakiら⁸⁾は、桂枝加芍薬湯の消化酵素に

及ぼす影響について検討した。pancreatineによるデンプンの分解は、桂枝加芍薬湯で40%以下に抑えられることがわかった。

●桂枝加芍薬湯の構成生薬とその作用機序

桂枝加芍薬湯は先に述べたように桂枝湯に芍薬を増量したものである。桂枝加芍薬湯の消化管への作用を考えるにあたり、消化器異常にはあまり用いられないことのない桂枝湯と比較すると、芍薬が桂枝加芍薬湯の抗IBS作用を中心的に担っていることが推測される。もちろん、桂枝湯の各構成生薬である、桂枝、大棗、生姜、甘草にも消化器への作用があることは非常によく知られている。芍薬(しゃくやく)

ボタン科(Paeoniaceae)のシャクヤク *Paeonia lactiflora* Pallasまたはその他の近縁植物の根。モノテルペン配糖体paeoniflorinを含むことがよく知られている。

Liuら⁹⁾は、単離したモルモットの回腸synaptosomesを用いて、神経終末からのnoradrenalineの放出に及ぼすpaeoniflorinの影響を検討した。Paeoniflorinはnoradrenalineの放出を濃度依存性に増加させ、LDHレベルには影響を与えなかった。Tetrodotoxinはpaeoniflorinの活性を、Naチャンネルを阻害する濃度で抑制することもわかった。Paeoniflorinの膜脱分極も濃度依存性に増加した。この活性は4-aminopyridineよりも強いこともわかった。また、Paeoniflorinのnoradrenalineの放出活性は、培養液中のCaイオンを除去すると消失した。paeoniflorinのこの活性はRp-cAMPがcAMPの活性を阻害する濃度で抑制することもわかった。したがって、paeoniflorinはCa依存性、もしくはcyclic-AMP-依存性に、モルモットの回腸synaptosomesからのnoradrenaline放出に関与することがわかった。Guanethidineはこれに濃度依存性に拮抗したが、atropineによる調節は受けないこともわかった。桂枝(けいし)

クスノキ科の *Cinnamomum cassia* Blumeの樹皮または周皮の一部を除いたもの。中国南部、ベトナムなどに産する。芳香健胃薬として多くは他薬と配合して用いる。漢方では発汗、解熱、鎮痛の効を期待し、上逆、頭痛、疼痛などを伴う諸症に方剤として用いる。

Kreydiyyehら¹⁰⁾は、ラット空腸のNa(+)-K(+)-ATPase活性に及ぼす生薬の影響を調べた。桂枝はATPaseを抑制した。丁香も同程度の作用を持っていた。また、その作用はアルコール抽出物の方が強く、主な成分であるcinnamaldehydeとほぼ同程度であり、cinnamaldehydeがその主な作用を担っていることが想定された。さらに、eugenolが抑制作用をもつ主な成分であることも判明した。また、桂枝エキスはalanineの腸からの吸収を抑えることもわかった。

生姜(しょうきょう)

ショウガ科(Zingiberaceae)のショウガ*Zingiber officinale* Roscoeの根茎。

Yamaharaら¹¹⁾は、生姜エキスが胃腸通過時間に及ぼす作用を、マウスに墨汁混合食を与える系を用いて検討した。生姜エキス(75mg/kg)を経口投与すると、消化管通過が促進された。[6]-shogaol(2.5mg/kg)、[6]-, [8]-, [10]-gingerol(5mg/kg)も促進効果を示した。これらの効果はmetoclopramideやdonperidoneよりやや弱い程度であった。

2. その他の処方

桂枝加芍薬湯には芍薬、甘草が含まれており、これは急性の筋肉の痙攣や月経痛の緩和によく用いられる芍薬甘草湯(しゃくやくかんぞうとう)である。しかし、実際の漢方臨床の場面では芍薬甘草湯をIBSに用いることはあまりない。その理由は、芍薬甘草湯はもともと急性疾患に用いられるものであること、4~6g(1日量。メーカーにより異なる)と多量の甘草を含むため、その副作用として有名な偽性アルドステロン症を起こしやすくなるので、長期連用には不適とされることが現代医学的にも裏付けられたからである。また、冷えることで下痢をしやすくなるものには芍薬甘草湯では不十分であろう。やはり体を暖める作用もある桂枝、生姜、さらに大棗などの助けも必要となるのであろう。

(1) 小建中湯(しょうけんちゅうとう)、桂枝加芍薬大黃湯(けいしかしゃくやくだいおうとう)構成生薬:桂枝加芍薬湯に膠飴(こうい)を加えた小建中湯、大黃(だいおう)を加えた桂枝加芍薬大黃湯もやはりIBSの治療に用いられる。使用目標:前者はより体力が低下しているものや

小児に、後者は便秘を伴うものによい。

さらに、桂枝加芍薬湯に当帰(とうき)を加えた当帰建中湯(とうきけんちゅうとう)は女性で月経困難症を併せ持っている場合などに用いられる。小建中湯に黄耆(おうぎ)を加えた黄耆建中湯(おうぎけんちゅうとう)は小建中湯よりもさらに体力が低下し、貧血傾向で汗をかきやすいような、いわば虚した状態のものによい。小児のアトピー性皮膚炎で汗をよくかく肘窩、腋窩などの皮疹がひどい場合によく用いる。

(2) 半夏瀉心湯(はんげしゃしんとう)

構成生薬:半夏、黄芩、人參、大棗、甘草、黄連、乾姜

使用目標:腹鳴と口内炎、口角炎を目標に用いる。腸内異常発酵を伴う下痢(時に便秘)があり、腹診上心窩部に抵抗を認める(心下痞鞭)。アフタ性口内炎やパーチェット病などにも応用される。

さいごに

IBSの漢方治療について、桂枝加芍薬湯を中心に解説した。桂枝加芍薬湯の加減法は本疾患に使われる機会が多いので、桂枝加芍薬湯についてしっかり理解する必要がある。

桂枝加芍薬湯の構成生薬は上気道炎などに用いる桂枝湯のそれと全く同じであり、芍薬の量が違うだけであるが、桂枝湯とは作用がかなり異なったものとなっているように、漢方では生薬の足し引きがそのまま方剤全体の効果の増減に直結しているわけではない。ここが漢方の難しいところでもあるが、逆に妙味でもある。

漢方治療では西洋医学的治療の及ばないところにも治療効果が発揮されることに加え、IBSの治療効果についてはエビデンスが揃っていること、さらにはIBSには漢方治療のほうが高い効果があるという感触を個人的には得ていることもあり、IBSの漢方治療をぜひお勧めしたい。

●文献

- 1) Bergmann KA: Update on irritable bowel syndrome. Postgrad Med 79: 715-716, 2003.
- 2) Schlemper RJ, et al: Peptic ulcer, non-ulcer dyspepsia and irritable bowel syndrome in the Netherlands and Japan. Scand J Gastroenterol Suppl 200: 33-41, 1993.
- 3) Thompson WG, et al: Functional bowel disorders and functional abdominal pain. Gut 45 [Suppl II]: 1143-

- 1147, 1999.
- 4) Manning AP, et al : Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 2 : 653-654, 1978.
 - 5) 佐々木大輔, 他 : 過敏性腸症候群に対する桂枝加芍薬湯の臨床効果—多施設共同無作為割付群間比較臨床試験—。 *臨牀と研究* 75 : 1136-1152, 1998.
 - 6) Saitoh K, et al : Effects of Keishi-ka-shakuyaku-to (Gui-Zhi-Jia-Shao-Yao-Tang) on diarrhea and small intestinal movement. *Biol Pharm Bull* 22 : 87-89, 1999.
 - 7) Nobe K, et al : Effects of Kampo medicine, keishi-ka-shakuyaku-to (TJ-60) on alteration of diacylglycerol metabolism in gastrointestinal smooth muscle of diabetic rats. *Acta Pharmacol Sin* 23 : 1173-1180, 2002.
 - 8) Yamasaki K, et al : Effects of preparations of Chinese medicinal prescriptions on digestive enzymes in vitro and in vivo. *Biol Pharm Bull* 21 : 133-139, 1998.
 - 9) Liu TP, et al : Stimulatory effect of paeoniflorin on the release of noradrenaline from ileal synaptosomes of guinea-pig in-vitro. *J Pharm Pharmacol* 54 : 681-688, 2002.
 - 10) Kreydiyyeh SI, et al : Effect of cinnamon, clove and some of their constituents on the Na(+)-K(+)-ATPase activity and alanine absorption in the rat jejunum. *Food Chem Toxicol* 38 : 755-762, 2000.
 - 11) Yamahara J, et al : Gastrointestinal motility enhancing effect of ginger and its active constituents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 38 : 430-431, 1990.

ネフローゼ症候群の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

ネフローゼ症候群の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

ネフローゼ症候群¹⁾とは、高度の蛋白尿と、それに起因する低蛋白血症、浮腫、及び高脂血症を呈した病態を示す一連の疾患群である。腎原発の疾患による場合（一次性）および、全身性エリテマトーデス、糖尿病性腎症、アミロイドーシスなどの全身性疾患に続発する場合（二次性）がある。一次性ネフローゼ症候群の原因疾患は、小児例では微小変化型ネフローゼ症候群が約70%、巣状糸球体硬化症とメサンギウム増殖性糸球体腎炎が約12%、膜性増殖性糸球体腎炎が約2%を占め、成人例では、微小変化型ネフローゼ症候群が約40%、膜性腎症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、巣状糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎と続いている。

臨床検査上、3.5g/日以上尿蛋白の持続、6.0g/dl以下の血清総蛋白の低下または3.0g/dl以下の血清アルブミン低下は必須条件である。高度の蛋白尿を来すメカニズムは、糸球体基底膜の分子篩の障害と陰性荷電の減少ないし消失とされている。高脂血症は、多くの場合、血清総コレステロール値250mg/dl以上であり、中性脂肪の増加もしばしば見られる。この他にも、血小板凝集能の亢進、高フィブリノゲン血症、フィブリン形成の亢進、antithrombin IIIの低下、免疫グロブリンの減少、高IgE血症、抗体産生能の低下、遅延型アレルギー反応の低下、IL-1及びIL-2産生能の低下、末梢血 suppressor-T cellの増加などが報告されている。

治療は副腎皮質ステロイド療法が主である。ステロイド抵抗例や、膜性腎症によるものでは免疫抑制薬（cyclophosphamide, cyclosporineなど）を追加する。必要に応じ、蛋白尿減少効果と血栓症予防を期待して抗凝固薬や抗血小板薬を併用する。高血圧を呈する症例では、アンジオテンシン

変換酵素阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の使用を考慮する。巣状糸球体硬化症の場合は、上記以外にステロイドパルス療法や、著しい高脂血症に対しLDLアフェレシスも考慮される。

予後は原疾患によって異なる。膜性腎症における生存率は、10年で89%、15年で80%、20年で59%に低下しており、長期予後は必ずしも良好とはいえない。腎不全に至る危険因子の多変量解析では、男性、初診時に60歳以上であること、血清BUN高値、および血清クレアチニン高値（1.5mg/dl以上）などが挙げられる。また、腎生検所見では糸球体数の20%以上に分節性硬化を認めること、および標本の20%以上に間質病変を認めることがあげられる。巣状糸球体硬化症では、5年で85.3%、10年で70.9%、15年で60.9%、20年で43.5%と、膜性腎症より不良である。腎不全に至る危険因子についての多変量解析では、血清クレアチニン高値（1.5mg/dl以上）が臨床所見で唯一有意であり、腎生検所見では、尿細管間質病変の重症度だけが有意である。膜性増殖性糸球体腎炎の予後も不良であり、症例の約50%が透析に至るといわれている。

さて、上述したようにネフローゼ症候群患者の中には治療に難渋する難治性ネフローゼ症候群が存在する。蛋白尿が軽減せず末期腎不全に至ることも少なくない。浮腫も、胸水や腹水を伴う全身浮腫が認められる。また、著しい腎血流低下のために急性腎不全を呈することがある。血栓症も、とくに高齢者において腎および脳血栓症などを合併する危険性がある。またネフローゼ患者は一般的に易感染性であり、ステロイドを含む免疫抑制療法が長期に続く場合に、肺炎や腹膜炎などを併発しやすい。したがって、ステロイドを減らせればそれに越したことはない。漢方薬にはそのようなステロイド節減作用が認められている。

1. 柴苓湯（さいれいとう）

出典：「得効方」

構成生薬：桂皮，猪苓，沢瀉，茯苓，白朮，柴胡，黄芩，人參，半夏，大棗，生姜，甘草

使用目標：体力中程度の人で，軽度の胸脇苦満があり，尿量減少，浮腫，口渴などがあるものによい。

本処方では，小柴胡湯と五苓散との合方であり，小柴胡湯にインターフェロンとの併用による間質性肺炎が起こりうるということが知られているため，注意が必要である。第7回・関節リウマチの漢方治療の項も参照されたい。

●柴苓湯の臨床効果に関するエビデンス

伊藤ら²⁾は慢性糸球体腎炎101例，ネフローゼ症候群129例に柴苓湯を1年間投与した。担当医師による全般改善度は，「やや改善」以上で慢性糸球体腎炎63.8%，ネフローゼ症候群61.5%であった。有用度もほぼ同様であった。慢性糸球体腎炎の増殖性変化46例で，「やや改善」以上で65.2%，特にIgA腎症28例で，「やや改善」以上で67.9%であり，ネフローゼ症候群の微小変化94例で「やや改善」で61.7%であった。慢性糸球体腎炎では，尿蛋白排泄量の減少がみられ，ネフローゼ症候群では，尿蛋白再発回数の減少がみられた。副作用は認められなかった。

Yoshikawaら³⁾は，巣状糸球体硬化および微小変化群で新たにIgA腎症と診断された小児101名において，柴苓湯の効果をRCTにて2年間にわたって観察した。柴苓湯投与群では尿タンパク排泄量および血尿が改善したが，非投与群では変化は見られなかった。柴苓湯投与群の46%では正常尿であったが，非投与群ではわずか10%であった。血圧，クレアチニンクリアランスは，非投与群の1名（慢性腎不全に移行）を除き正常であった。すなわち，巣状糸球体硬化および微小変化群で新たにIgA腎症と診断された小児に対し，2年間の柴苓湯治療は有効であることが示された。

東条ら⁴⁾は，慢性糸球体腎炎，ネフローゼ症候群の227例に柴苓湯を24週間投与した。主治医判定による診断名別全般改善度は，「やや改善」以上の割合が，慢性糸球体腎炎で40.3%（IgA腎症46.1%），ネフローゼ症候群で56.1%であった。

尿蛋白改善度は，同じく「やや改善」以上の割合が，慢性糸球体腎炎で46.8%（IgA腎症で51.7%），ネフローゼ症候群で53.7%であった。組織病型別にみると，微小変化群，膜性腎症，増殖性糸球体腎炎の順に効果がみられた。この3病型については尿蛋白排泄量の減少，腎機能の維持効果が認められた。ステロイド剤と抗血小板剤に柴苓湯を併用した群において，尿蛋白改善度が，「やや改善」以上のものが61.5%であったが，柴苓湯単独投与群においても52.9%の改善度が得られ，このうち増殖性糸球体腎炎においては63.9%の改善度を示した。副作用および臨床検査値異常については，特に問題になる副作用は認められなかった。

吉川ら⁵⁾は，prednisoloneによる18週の初期治療に柴苓湯を加えると再発を抑制できることをすでに示したが，同様な効果が初期の8週の治療だけでも得られるかどうかを調べるために，196人のステロイド反応性ネフローゼ症候群の患者に対し，全国35施設によるプロスペクティブコントロールスタディを行った。患者はランダムに初期prednisolone治療期間8週群と18週群に割り付けられ，全患者は柴苓湯を2年間服用した。2年間の観察期間中，8週群では70%，18週群では65%が再発し，それぞれ21%，24%が頻回に再発し，初期prednisolone治療期間8週群と18週群の間に，再発症例の頻度，頻回再発症例の頻度に差はなかった。なお，柴苓湯の副作用は可逆性の軽度の肝機能障害とアレルギー性膀胱炎をそれぞれ1例に認めたのみであり，小児ネフローゼ症候群の発症時の治療として，8週間のprednisolone治療を行い，柴苓湯を併用するのが妥当と考えられた。

以上のように，柴苓湯はネフローゼ症候群に対し，単独でも効果があること，ステロイド治療においても相加あるいは相乗的な効果があること，さらにその際にも副作用を来さないことがわかり，ネフローゼ症候群の治療において有力な治療薬であることが示されている。

●柴苓湯の作用機序

Ohnoら⁶⁾は，gentamicin腎毒性モデルラットを用いて柴苓湯の効果を検討した。gentamicinを3日間皮下投与したラットに柴苓湯含有飼料または通常の飼料を与えたところ，前者では尿中

NAGおよび蛋白が減少し、gentamicinにより低下したクレアチニンクリアランスも改善していた。通常の飼料で飼育したラットは腎皮質におけるmalondialdehyde濃度が増加したが、柴苓湯群ではこれが見られなかったこと、両者でgentamicin濃度に差がなかったことから、柴苓湯はその抗酸化作用により腎保護作用を呈することを示唆した。

Hattoriら⁷⁾は、柴苓湯の抗ネフローゼ効果の機序を解明するために、endothelin-1の産生を、抗糸球体基底膜抗体で惹起した腎炎ラットを用いて検討した。柴苓湯は腎炎ラットの尿蛋白および組織病理的变化を改善した。また、柴苓湯を投与したラットから取り出した培養糸球体細胞の上清中のendothelin-1濃度の上昇を抑制した。柴苓湯は収縮期血圧、PCNA陽性の細胞増殖を抑制した。また、柴苓湯の一部である五苓散はendothelin-1の発現を抑制した。さらにその成分である沢瀉および茯苓がこの作用を担うことがわかった。Hattoriら⁸⁾はさらに、これらの作用は、沢瀉中のalisol A およびBが担っていることを示した。

またHattoriら⁹⁾は、別の実験で、柴苓湯が腎の半月体形成を抑制すること、糸球体におけるICAM-1またはVCAM-1陽性の部分が狭くなること、LFA-1 or VLA-4陽性の細胞が減少することを示した。柴苓湯の一部である小柴胡湯がICAM-1またはVCAM-1を、五苓散はELAM-1陽性エリアの縮小およびVLA-4陽性の細胞が減少することを示した。prednisoloneが同様の作用を示すことから、柴苓湯の抗ネフローゼ効果は糸球体における接着因子の発現を抑制することによることを示唆した。

Itôら¹⁰⁾は、自己免疫疾患モデルでループス腎炎を起こし蛋白尿を来すMRL/lprマウスに柴苓湯を投与したところ、蛋白尿の改善、BUNの減少が認められた。CD19およびIgG1も著名に減少しており、B細胞機能が柴苓湯により抑制されていることが示唆された。脾臓のCD4/8比、リンパ球増殖も減少していた。IL-4産生脾細胞はELISPOT assayにより増加しており、IFN-gamma mRNAの発現は抑制されていた。柴苓湯はTh1を抑制しTh2を優位にすることで治療効果を発揮することが示唆された。

Awazuら¹¹⁾は、柴苓湯が培養メサンジウム細

胞の増殖を抑えるかどうか、さらにそのメカニズムは何か、について、柴苓湯が血清刺激による[(3)H]-thymidine取り込みに及ぼす影響を見ることで検討した。柴苓湯の水溶性分画は培養メサンジウム細胞の血清刺激による[(3)H]-thymidine取り込みを抑制したが、非水溶性分画は抑制しなかった。フローサイトメトリーによると、柴苓湯は血清刺激によるS期への移行(DNA合成)を抑制した。また、血清で誘導されるp44およびp42 ERKのチロシン酸化は柴苓湯により抑制されたが、他の細胞質内のタンパク質は影響されなかった。ERKの活性化タンパクであるRaf-1も柴苓湯で抑制され、cAMPの産生も低下することがわかった。

柴苓湯のステロイドの副作用軽減作用、およびステロイド節減作用に関する研究には以下のようなものがある。

Watanabeら¹²⁾は、ラットにfluocinolone acetoneideを含有する軟膏を塗布し、同時に柴苓湯を投与した。柴苓湯の投与により、fluocinoloneによる体重減少が抑制され、柴苓湯を投与しなかった群が50%死亡した時点で、柴苓湯投与群の生存率は83%であった。fluocinoloneは末梢血中のリンパ球数を減少させたが、柴苓湯はこれを抑制した。さらに、fluocinoloneによるインスリン分泌の増加を柴苓湯は抑制した。柴苓湯は、fluocinoloneによる胸腺、脾臓、副腎の萎縮をマクロ的に減少させること、胸腺におけるリンパ球の変性、胸腺皮質におけるリンパ球減少、脾臓における髓外造血、副腎皮質網状層の萎縮をも改善させることが判明し、柴苓湯がglucocorticoidsの副作用を軽減させようことを示した。

Nakanoら¹³⁾は、ラットに胃管経由で柴苓湯を投与したところ、下垂体におけるACTHの放出およびその前駆体のproopiomelanocortinの遺伝子発現が刺激されることを示した。この現象が視床下部のCRFを介するかどうか検討するため、柴苓湯を投与したラットに抗CRF血清を投与したところ、見事に抑制された。すなわち、柴苓湯がCRFニューロンを刺激しCRFの放出を促進させることでACTHの産生および放出が促進されることを示した。

Tozawaら¹⁴⁾は、ラットの飲水中にprednisoloneを混入させ14日間投与し、視床下部一

下垂体-副腎系 (HPA axis) をかく乱させた後、柴苓湯投与による回復効果を見た。柴苓湯は prednisolone 投与中から投与した。tail-pinch ストレスによる血清 ACTH 反応は柴苓湯投与群で早期に回復した。また下垂体の ACTH レベル、内側隆起の CRH レベルは柴苓湯投与群で早く回復した。これらの結果より、柴苓湯は prednisolone の視床下部-下垂体への negative feedback 効果を減弱させ、glucocorticoid 治療後の視床下部の CRH レベル、下垂体の ACTH レベルの回復を早めることがわかった。

柴苓湯には、ステロイドのみならず、免疫抑制剤の節減効果もある。Fujitsuka¹⁵⁾ は、ラットに puromycin aminonucleoside (PAN) を静脈内投与してネフローゼを惹起させ、柴苓湯及び cyclosporine A (CyA) を連日強制経口投与して、柴苓湯が CyA のネフローゼに対する作用を増強しうるかどうかにについて検討した。PAN を投与したラットでは、蛋白尿及び血清コレステロールと血清トリグリセリドの増加、血清アルブミンの低下が見られた。CyA はこれらの変化を用量依存的に減弱し、柴苓湯も改善作用を示した。さらに、柴苓湯は CyA (10mg/kg) との併用投与により、CyA の抗ネフローゼ作用を増強させた。一方、CyA (40mg/kg) をネフローゼラットに投与すると血清クレアチニンの増加が見られたが、柴苓湯との併用投与ではこれを抑制した。以上より、柴苓湯はネフローゼ症候群における CyA の治療必要量の低下に有用であることが示唆された。

2. 防已黄耆湯 (ぼういおうぎとう)

出典：「金匱要略」

構成生薬：防已、黄耆、白朮、大棗、生姜、甘草
使用目標：比較的体力が低下し、色白で筋肉が柔らかく、水太り体質で、全身倦怠感、多汗、浮腫、尿量減少、関節（とくに膝関節）の腫脹、疼痛を伴うものによい。

長澤¹⁶⁾ は、微小変化型ネフローゼ症候群の実験モデルとされている puromycin aminonucleoside (PAN) ネフローゼラットに対する防已黄耆湯の尿蛋白抑制効果を検討した。防已黄耆湯投与群ではコントロール群に比し、尿中蛋白排泄量は抑制された。さらに、作用機序解明のために

prostaglandin (PG) 代謝についても検討した。それぞれ prostacyclin (PGI₂), thromboxane (TX) A₂ の代表的な代謝産物である 6-keto-PGF₁ α, TXB₂ の尿中排泄量を経時的に測定した。防已黄耆湯群においては、尿中 TXB₂ 排泄量は低値を示し、6-keto-PGF₁ α/TXB₂ 比は高値を示した。以上より、防已黄耆湯は腎内局所での PGI₂ と TXA₂ 産生のバランスを PGI₂ 優位にすることにより、PAN ネフローゼラットの尿意蛋白排泄量を抑制したと考えられた。

柴崎¹⁷⁾ は、gentamicin にてラットに誘導した腎症モデルに防已黄耆湯を 1,000mg、5日間経口投与したところ、尿蛋白排泄、尿 NAG 排泄ならびに腎機能の改善がみられた。この防已黄耆湯による腎への改善機序は lipid peroxidation の最終産物で組織障害性の強い malondialdehyde が gentamicin 投与により腎皮質内で増加し、防已黄耆湯の投与によって減少することによることがわかった。一方 malondialdehyde の scavenger ともいえる glutathione (GSH) は、全体では防已黄耆湯投与群では減少傾向を示したものの、酸化型 GSH は防已黄耆湯投与で減少しており、glutathione (GSH) が scavenger として働くことで腎内の malondialdehyde を減少させ、腎保護作用を呈したと考えられた。

●ネフローゼ症候群に使用されるその他の処方

(1) 当帰芍薬散 (とうきしゃくやくさん)

構成生薬：当帰、芍薬、川芎、朮、沢瀉、茯苓
使用目標：貧血、浮腫傾向があり、冷えを伴う場合に用いる。当帰芍薬散は四物湯と五苓散の両方の要素が入っており、そのどちらにも免疫調節作用がある。

(2) 五苓散 (ごれいさん)

構成生薬：桂皮、朮、沢瀉、茯苓、猪苓
使用目標：ネフローゼ症候群で浮腫が強く、口渴があつて尿量の少ないものに適応となる。

(3) 八味地黄丸 (はちみぢおうがん)

構成生薬：地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、牡丹皮、桂皮、附子
使用目標：慢性化して、軽度の浮腫や高血圧を伴うものに用いられる。主に冷えを伴う成人例にその適応がある。

(4) 六味丸 (ろくみがん)

使用目標：地黄，山茱萸，山藥，沢瀉，茯苓，牡丹皮

使用目標：八味地黄丸と似た内容であるが，体を温める附子が入らず，小児に適応が多い．子供なのに疲れ易く血色のよくない例に適応がある．

さいごに

ネフローゼ症候群といっても一次性のもの，二次性のものと様々である．今回は腎疾患に起因するネフローゼ症候群につき解説したが，近年では腎疾患のうち，糖尿病腎症が増多しており，大きな問題となっている．その他膠原病に伴う腎症などでは原疾患も考慮に入れた漢方治療が必要である．

腎疾患によるネフローゼ症候群もその成因は様々であり，種々の免疫機序やサイトカインが関与していると考えられているが，その機序は明らかにされていない．しかし微小変化型ネフローゼ症候群は漢方治療の良い適応とされており，ステロイド離脱の補助，再発予防などに漢方薬を併用することが勧められる．

●文 献

- 1) 日本腎臓学会ホームページ (<http://www.jsn.or.jp/>)
- 2) 伊藤克己，他：小児慢性糸球体腎炎，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．多施設オープン試験．腎と透析 36 : 1237-1246, 1994.
- 3) Yoshikawa N, et al : A prospective controlled study of sairei-to in childhood IgA nephropathy with focal/minimal mesangial proliferation. Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Study Group. Nippon Jinzo Gakkai Shi 39 : 503-506, 1997.
- 4) 東条静夫，他：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.
- 5) 吉川徳茂，他：小児ステロイド反応性ネフローゼ症候群，柴苓湯併用症例における初期ステロイド治療の期間と再発 プロスペクティブコントロールスタディ．日本腎臓学会誌 40 : 587-590, 1998.
- 6) Ohno I, et al : Effect of Sairei-to on gentamicin nephrotoxicity in rats. Arch Toxicol 67 : 145-147, 1993.
- 7) Hattori T, et al : Sairei-to may inhibit the synthesis of endothelin-1 in nephritic glomeruli. Nippon Jinzo Gakkai Shi 39 : 121-128, 1997.
- 8) Hattori T, et al : Sairei-to inhibits the production of endothelin-1 by nephritic glomeruli (2) : alisol, possible candidates as active compounds. Nippon Jinzo Gakkai Shi 40 : 33-41, 1998.
- 9) Hattori T, Shindo S : Effects of sairei-to (TJ-114) on the expression of adhesion molecule in anti-GBM nephritic rats. Nippon Jinzo Gakkai Shi 37 : 373-383, 1995.
- 10) Ito T, et al : Unique therapeutic effects of the Japanese-Chinese herbal medicine, Sairei-to, on Th1/Th2 cytokines balance of the autoimmunity of MRL/lpr mice. J Dermatol Sci 28 : 198-210, 2002.
- 11) Awazu M, et al : The herbal medicine Sairei-to inhibits proliferation of rat mesangial cells. Nephron 92 : 652-659, 2002.
- 12) Watanabe M, et al : Combined effect of glucocorticoid and TJ-114 (Tsumura Sairei-to). Nippon Yakurigaku Zasshi 101 : 39-51, 1993.
- 13) Nakano Y, et al : Saireito (a Chinese herbal drug)-stimulated secretion and synthesis of pituitary ACTH are mediated by hypothalamic corticotropin-releasing factor. Neurosci Lett 160 : 93-95, 1993.
- 14) Tozawa F, et al : Saireito (a Chinese herbal drug) decreases inhibitory effect of prednisolone and accelerates the recovery of rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Endocr J 45 : 69-74, 1998.
- 15) Fujitsuka N, et al : Sairei-to enhances the antinephrotic effect of cyclosporine A in puromycin aminonucleoside-treated rats. 和漢医薬学雑誌 19 : 137-141, 2002.
- 16) 長澤克俊，他：漢方を科学する ネフローゼラットに対する防己黄耆湯の有効性に関する検討．漢方医学 26 : 166-169, 2002.
- 17) 柴崎敏昭，他：ゲンタマイシン腎症ラットへの防己黄耆湯の作用機序．漢方医学 19 : 45-47, 1995.

便秘の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

便秘の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

便秘症は非常に日常的に見られる疾患である。通常1日1行ある排便の間隔が延長,あるいは排便量が減少している状態である。便秘に伴う腹部の愁訴,すなわち腹部膨満感,残便感,腹痛などにより,二次的にイライラ感などの精神症状を来すこともあり,これらの様々な症状が生活の質を下げる。また,糞便が長時間腸内に停滞することにより,大腸がんの発生頻度が高くなるという報告¹⁾もある。

さて,便秘の原因は多く,大腸がん,腸管癒着(術後),Hirschsprung病などの基質的なものと,それ以外の機能的なものに大別され,通常は後者を指すことが多い。

機能性便秘はさらに,①弛緩性,②けいれん性,③直腸性に分けられる。①弛緩性便秘は,大腸の蠕動運動が低下するために腸内容物の通過に時間がかかり,その間に水分が再吸収されることで起こるもので,症状は腹部膨満が中心で,便意が少ない。②けいれん性便秘は下部にけいれん性の収縮が起こることで糞便の通過が遅延するもので,腹痛を伴うことが多く,兎糞状の硬い便を排出する。残便感がある。③直腸性便秘は,多忙な現代人に多いが,便意を催しても忙しくてトイレに行けずにこらえていることなどが原因となり,そのうちに便意を催すのが遠のいてくる習慣性便秘である。この他にも,抗コリン剤,向精神薬などの副作用として便秘が起こることもよく知られた事実である。

便秘の治療は,まず器質的なものを除外した後,まず運動の励行や食生活の改善,排便習慣をつけさせるなどの生活習慣指導を行う。然る後に薬物療法の適応となる。弛緩性便秘には膨張性または刺激性下剤を,けいれん性便秘には刺激の少ない塩類下剤を使うことが多い。なお,急性のものに

は浣腸を行うこともある。

漢方も便秘の治療には昔からよく使われてきた。大きく分けると大黄(だいおう)の入る薬方と大黄の入らないものに分けられる。大黄については後述する。

1. 大黄甘草湯(だいおうかんぞうとう)

出典:金匱要略

構成生薬:大黄,甘草

使用目標:常習性の便秘に対し,証に関係なく幅広く用いられる。

この処方は大黄と甘草の2種類からなる,漢方薬の中でももっともシンプルなもののひとつであり,様々な薬方に応用されている。

●大黄甘草湯の臨床効果に関するエビデンス

大黄甘草湯は,RCTによる再評価を受けた漢方薬のひとつである。

三好ら²⁾は,ツムラ大黄甘草湯エキス顆粒(TJ-84)の便秘症に対する有効性,安全性を中心に,有用性,用量の妥当性についてプラセボを対照に二重盲検法による比較臨床試験を実施した。本剤は,プラセボと比較して有効性において統計学的に差を認め,便秘症に対して有効な薬剤であることが確認された。安全性については,2週間投与により確認した範囲では,安全性の高い薬剤であることが示唆された。

また三好ら³⁾は,上記の結果を踏まえ,新たに「効きすぎ」例の取り扱いを再検討した総合評価判定基準を設定した。その判定基準に基づいて再判定した結果,本剤はプラセボと比較して,最終全般改善度,有効性,有用性において統計学的に優れており,便秘症に対して有効かつ有用な薬剤であることが確認された。

●大黃甘草湯の作用機序

大黃には強い瀉下作用があることが古くから知られている。

(1) 大黃 (Rhei Rhizoma)

タデ科 Polygonaceae の *Rheum palmatum* Linne, *Rheum tanguticum* Maximowicz, *Rheum officinale* Baillon, *Rheum coreanum* Nakai またはそれらの種間雑種の根茎。主要な成分として, emodin, rhein, aloe-emodin, chrysophanol, physcion などの anthraquinone 類, sennoside A-F, sennidin などの dianthrone 類などを含む。sennoside は代表的な刺激性下剤として, 西洋医学でも一般的に使われている。

ところで, sennosides は経口投与されると下部消化管のみで腸内細菌によって代謝され, 強い瀉下活性成分である rhein anthrone に変化することが知られている。rhein anthrone はほとんど血中には吸収されないで, in situ で作用することも知られている⁴⁾。

Leng-Peschlow⁵⁾ は, sennosides A と B が大腸の内容物通過 (LIT) に及ぼす影響を, ラットを用いて, 経口投与された色素が便に現れるまでの時間を測定することで調べた。Sennosides (50mg/kg) は, 4~6 時間の前投与により, LIT をコントロールの 6 時間以上から 30~20 分にまで短縮した。盲腸内に sennosides および sennidins A+B, rhein-9-anthrone, rhein を色素と同時に与えたところ, LIT はおよそ 50~70 分となった。瀉下作用は rhein が最も優れていた。Indometacin, loperamide, verapamil, nifedipine は sennosides による LIT の短縮効果を部分的に抑制した。

Yamauchi ら⁶⁾ は, rhein anthrone の機序に Ca^{2+} が含まれることを示した。calmodulin antagonists や prostaglandin 生合成阻害剤は単独または共同で, indomethacin は nifedipine と共投与により, rhein anthrone で誘導した下痢を完全に抑制し, また, rhein anthrone の水分・電解質の通過に対する効果, 大腸の蠕動を抑制した。Verapamil にはこの抑制効果は見られなかった。

Yagi ら⁷⁾ は, rhein anthrone が盲腸内投与後 20 分で水様および粘液状下痢を起こすことをラットで示した。Prostaglandin 生合成抑制剤である indomethacin (10 mg kg⁻¹, i.p.) を前投与しておく

と, 下痢の開始を遅延させた。Rhein anthrone は PGE₂ の結腸内腔への放出を促進し, このプロセスが indomethacin によって抑制されることを示した。rhein anthrone は大腸内容の通過時間を早め, これも indomethacin により遅くなることを示した。indomethacin は, rhein anthrone により誘導される水/K⁺/粘液の分泌増加および Na⁺ の再吸収を抑えることがわかった。

Yagi ら⁸⁾ は, aloe-emodin, chrysophanol, emodin or rhein などの anthraquinones をマウスの盲腸に投与した場合, rhein anthrone と比較して瀉下作用は弱い, aloe-emodin と rhein anthrone との等モル当量混合物は, 相乗的に瀉下作用を強めることを示した。しかし, 他の anthraquinones には aloe-emodin のような相乗効果がないこともわかった。

大黃甘草湯には瀉下以外にも次のような作用がある。Oi ら⁹⁾ は, cholera toxin (CT) に対する大黃甘草湯の効果を見た。大黃甘草湯は, CT で促進される ADP-ribosyl 化や, Chinese hamster ovary cell の伸長を抑制すること, さらにこの作用は大黃が担っていることがわかった。大黃の中の成分では rhubarb galloyl-tannin が最も強い作用を持っていた。さらに, rhubarb galloyl-tannin の誘導体を合成し, これらが ADP-ribosyl 化や, Chinese hamster ovary cell の伸長を抑制する以外に, 空腸における水分貯留をも抑制することがわかった。以上のことから, 大黃甘草湯はコレラの治療にも有効であることが示唆された。

その他によく使用される大黃を含有する便秘改善処方として, 次のようなものがある。

2. 大承気湯 (だいじょうきとう)

出典：傷寒論

構成生薬：大黃, 枳実 (きじつ), 厚朴 (こうはく), 芒硝 (ぼうしょう)

使用目標：体力が充実し, 腹部膨満感が強い弛緩性の便秘のものに用いる。便秘以外にも精神不安, 不眠, 高血圧などにもよい。大承気湯から芒硝を抜いたもの, すなわち大黃+枳実+厚朴の組み合わせは「小承気湯」と呼ばれ (エキスにはない), これも潤腸湯 (じゅんちょうとう), 通導散 (つうどうさん), 麻子仁丸 (ましにんがん) など

様々な処方に組み込まれている。

3. 麻子仁丸（ましにんがん）

出典：傷寒論

構成生薬：麻子仁，大黃，枳実，厚朴，芍薬，杏仁

使用目標：体力が中等度以下の弛緩性，習慣性便秘に用いる。老人や病後のものの便秘によく用いられる。

4. 潤腸湯（じゅんちょうとう）

出典：万病回春

構成生薬：地黄，当帰，黄芩，枳実，杏仁，厚朴，大黃，桃仁，甘草，麻子仁

使用目標：体力が中等度以下の弛緩性，けいれん性便秘に用いる。

5. 大黃を含むその他の薬方

大黃牡丹皮湯（だいおうぼたんぴとう），桂枝加芍薬大黃湯（けいしかしゃくやくだいおうとう），桃核承気湯（とうかくじょうきとう），調胃承気湯（ちょういじょうきとう），九味檳榔湯（くみびんろうとう），防風通聖散（ぼうふうつうしょうさん）などがあり，便秘あるいは便秘を伴う種々の病態に適宜使用される。

大黃を含まない薬方，

6. 大建中湯（だいけんちゅうとう）

出典：金匱要略

構成生薬：山椒，乾姜，人參，膠飴

使用目標：体力が低下した人で，手足，腹部が冷え，腹痛を訴え，腹部膨満，鼓腸を呈している場合に用いられる。また，腹壁が軟弱で，腸管の蠕動不安が認められることがある。ただし構成生薬として腸管運動を刺激する作用の強い山椒。詳しくは第4回漢方講座を参照のこと。

●大建中湯の臨床効果に関するエビデンス

第4回ですでに述べた通り，大建中湯は様々な原因による癒着性イレウス，麻痺性イレウスに効果があるというエビデンスが揃っている。その作用機序は消化管蠕動運動を調節することであり，便秘でも特に大腸の蠕動運動が低下する弛緩性便

秘によい。

●大建中湯の腸管に対する作用機序

Naganoら¹⁰⁾は，大建中湯の消化性ホルモン motilin, gastrin, somatostatin に及ぼす影響について検討している。24人の健常人に大建中湯および placebo を単回投与し血中の上記ホルモン濃度をモニターしたところ，motilin, gastrin が大建中湯投与後60分より一過性に上昇し，特に motilin の上昇が大建中湯に特異的であることが判明した。また，大建中湯の血中 serotonin と VIP に及ぼす影響についても検討がなされ¹¹⁾，共に大建中湯投与後30分より上昇することがわかった。

Hayakawaら¹²⁾は，大建中湯およびその構成生薬が腸管の自発的収縮に与える影響について調べた。ウサギの空腸を単離しこれに大建中湯 (1mg/ml) を添加すると空腸の収縮は増大した。また，山椒が大建中湯とほぼ同じ作用を示したが，乾姜は逆に収縮力を常に低下させた。人參と膠飴は収縮力に対し作用を及ぼさなかった。また，大建中湯および山椒は atropine により生じる収縮力低下に拮抗し，大建中湯および乾姜は tetrodotoxin により生じる自発的収縮を減弱させた。大建中湯は複数のメカニズムを制御することで腸管運動を改善することがわかった。

Shibataら¹³⁾は，胃腸に圧トランスデューサを装着したイヌに大建中湯および各構成生薬を胃内に投与し，これが引き起こす消化管輪状筋の相性収縮に対する atropine, hexamethonium, phenolamine, propranolol, ondansetron の影響を調べた。大建中湯は幽門，十二指腸，空腸に相性収縮を起こすが，山椒は十二指腸，空腸に，乾姜は幽門に起こすこと，人參は収縮に影響を与えないことがわかった。また，大建中湯が誘発する幽門，十二指腸，空腸の相性収縮はいずれの部位でも atropine, hexamethonium で抑制され，ondansetron は幽門，十二指腸の収縮を抑えた。これらのことより，大建中湯は choline および 5-hydroxytryptamine-3 受容体を介して働き，上部消化管の運動を刺激することが明らかとなった。

Nakamuraら¹⁴⁾は，マウス，およびモルモットの単離した空腸を用いて，morphine による消化管運動抑制に対する大建中湯の影響を見た。大建

中湯は疼痛閾値を変えずに消化管運動抑制を改善した。

Murataら¹⁵⁾は、空腸に圧トランスデューサを装着したウサギに大建中湯を腸内に単回投与し、大建中湯の平滑筋収縮能が、腸管に対してはみられるが子宮では認められないことを示し、腸管と子宮の両方に収縮をもたらすPGF2aなどと違って、大建中湯が妊娠中の女性の便秘にも安全に使用できる可能性を示唆している。

7. 大黃を含まないその他の処方

イレウスの治療に用いられる小建中湯（第4回漢方講座参照）や、過敏性腸症候群の治療に用いられる桂枝加芍薬湯（第8回漢方講座参照）などの処方便秘の治療によい。もともと小建中湯は桂枝加芍薬湯に膠飴を加えただけのものであり、2つの処方のindicationもよく似ている。小建中湯は、体力虚弱の者で疲れやすく、腹部所見として腹壁の筋肉が薄く腹直筋の緊張が認められるものによい。桂枝加芍薬湯は体力の低下した人で、腹部が膨満し、腹痛があり、裏急後重（テネスマス）を伴う下痢、あるいは便秘する場合に用いる。便意はあるが快通しない場合、下剤服用後の腹痛や、開腹術後の便通異常にも用いられる。その他、小建中湯に当帰を加えた当帰建中湯（とうきけんちゅうとう）や、黄耆を加えた黄耆建中湯（おうぎけんちゅうとう）、人參湯（にんじんとう）、補中益気湯（ほちゅうえつきとう）などの、いわゆる「補剤（ほごい）」と呼ばれるものでうまく行くこともしばしば経験する。

さいごに

便秘の薬物療法で問題になることがいくつかある。例えば、塩類下剤では電解質バランスの悪い腎疾患患者には使いにくいし、膨張性下剤は流産／早産の危険性があるため、妊婦の便秘には使えない。糖類下剤は糖尿病患者には使いにくい。このような患者には漢方薬が適している。大黃は副作用が少ないので小児や老人などにも使いやすいと言えよう。もっとも大黃にも、連用によりかえって便秘になる、あるいは大腸黒皮症を来す、などの報告もあり、漫然と使い続けるのは慎むべきである。特に、大建中湯など大黃を含まない製剤の使用法に通じていると、上記のような副作用

に悩まされることは少ない。

●文 献

- 1) Roberts MC, et al : Constipation, laxative use, and colon cancer in a North Carolina population. *Am J Gastroenterol* 98 : 857-864, 2003.
- 2) 三好秋馬, 他 : ツムラ大黃甘草湯エキス顆粒 (医療用) (TJ-84) の二重盲検法による便秘症に対する臨床効果. *消化器科* 18 : 299-312, 1994.
- 3) 三好秋馬, 他 : 新たな判定基準によるツムラ大黃甘草湯エキス顆粒 (医療用) (TJ-84) の便秘症に対する臨床効果. *消化器科* 22 : 314-328, 1996.
- 4) de Witte P : Metabolism and pharmacokinetics of anthranoids. *Pharmacology* 47 Suppl 1 : 86-97, 1993.
- 5) Leng-Peschlow E : Effect of sennosides and related compounds on intestinal transit in the rat. *Pharmacology*. 36 Suppl 1 : 40-48, 1988.
- 6) Yamauchi K, et al : Suppression of the purgative action of rhein anthrone, the active metabolite of sennosides A and B, by calcium channel blockers, calmodulin antagonists and indomethacin. *Pharmacology* 47 Suppl 1 : 22-31, 1993.
- 7) Yagi T, et al : Suppression of the purgative action of rhein anthrone, the active metabolite of sennosides A and B, by indomethacin in rats. *J Pharm Pharmacol* 43 : 307-310, 1991.
- 8) Yagi T, Yamauchi K : Synergistic effects of anthraquinones on the purgative activity of rhein anthrone in mice. *J Pharm Pharmacol* : 93-95, 1999.
- 9) Oi H, et al : Identification in traditional herbal medications and confirmation by synthesis of factors that inhibit cholera toxin-induced fluid accumulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 99 : 3042-3046, 2002.
- 10) Nagano T, et al : Effect of Dai-kenchu-to in levels of 3 brain-gut peptides (motilin, gastrin and somatostatin) in human plasma. *Biol Pharm Bull* 22 : 1131-1133, 1999.
- 11) Nagano T, et al : Effects of Dai-kenchu-to in levels of 5-hydroxytryptamine (serotonin) and vasoactive intestinal peptides in human plasma. *Biol Pharm Bull* 23 : 352-353, 2000.
- 12) Hayakawa T, et al : Pharmacological studies of the effect of Dai-kenchu-to in spontaneous contraction of isolated rabbit jejunum. *J Smooth Muscle Res* 35 : 55-62, 1999.
- 13) Shibata C, et al : The herbal medicine Dai-Kenchi-Tou stimulates upper gut motility through cholinergic and 5-hydroxytryptamine 3 receptors in conscious dogs. *Surgery* 126 : 918-924, 1999.
- 14) Nakamura T, et al : Abatement of morphine-induced slowing in gastrointestinal transit by Dai-kenchu-to, a traditional Japanese herbal medicine. *Jpn J Pharmacol* 88 : 217-221, 2002.
- 15) Murata P, et al : Effects of Dai-kenchu-to, a herbal medicine, on uterine and intestinal motility. *Phytother Res* 15 : 302-306, 2001.

頭痛の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

頭痛の漢方治療

慶應義塾大学医学部 東洋医学講座 入江祥史, 渡辺賢治

はじめに

頭痛は日常的に経験される疾患で、器質性のものと機能性のものに大別される。器質性の頭痛は、脳腫瘍やくも膜下出血、眼疾患、副鼻腔疾患などによるもので、その治療は原疾患のそれとなる。機能性の頭痛は、片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛に分けられる。

片頭痛は、頭痛発作を繰り返す疾患で、本邦では人口の8.4%が罹患しており、女性に多い良性の疾患である。閃輝暗点に代表される前兆を伴うものとそうでないものがある。痛みは片側性、拍動性であり、発作のないときには通常の生活が可能であるが、発作が一旦生じると数時間ないし数日継続するため、日常生活に大きく支障を来す。また日常的な動作によっても痛みが悪化し、悪心・嘔吐、光や音刺激による悪化などを伴うことが多い¹⁾。

片頭痛の診断は、問診が重要である。必要に応じて画像検査、髄液検査などの検査を行い、器質的頭痛を除外する。診断には国際頭痛学会の基準が用いられる。治療には、古くからエルゴタミン系製剤が用いられてきた。最近ではスマトリプタン、ゾルミトリプタンなどの「トリプタン系」製剤が広く用いられている。また、その効果も非常に良好である。しかし、トリプタン系製剤は血管収縮作用があるため、脳および心血管障害、末梢血管障害などを合併する症例には使用禁忌である。また、片頭痛の患者にしばしば投与される抗うつ剤、選択的セロトニン受容体拮抗剤(SSRI)をはじめとするいくつかの薬剤との併用にも十分な注意が必要である。また、医療経済的な側面からは、トリプタン系製剤は高価であることも問題のひとつである¹⁾。

緊張型頭痛は、わが国の有病率が20~30%といわれており、片頭痛よりも多い。口・顎部の機

能異常、心理社会的ストレス、不安やうつ病などの精神疾患などが引き金になることが多い。片頭痛と異なり、治療についてのエビデンスは少ない。非ステロイド系消炎鎮痛薬(NSAIDs)が主に用いられており、アスピリン、アセトアミノフェンは軽度から中等度の緊張型頭痛に対し有効である。また、抗不安薬のエチゾラムも健保適用となっている。筋弛緩薬の塩酸チザニデジンも効果ありとの報告が多い。スマトリプタンはいわゆる「混合型」に効果ありとのRCTもある¹⁾。

群発頭痛は、極めて特殊な型の頭痛であり、有病率は約0.07~0.09%とされている。20~30歳代の男性に圧倒的に多い。頭痛の群発期は年に1~2回から数年に一度のこともあるが、その時期以外には頭痛は起こらない。群発期は1~2カ月間であり、この間は毎日、夜間のほぼ決まった時刻に起こる。痛みは激しく1~2時間続きその後自然に軽快するが、主に睡眠中に発症するため、眠ることに恐怖を感じる患者も多い。薬物療法には頭痛発作時の治療と予防とに分かれる。トリプタン系薬剤は外国では群発頭痛の頓用特効薬としてすでに定着している。100%酸素吸入も有効だとする報告がある。なお、群発頭痛の頭痛発作にはエルゴタミン、NSAIDsは無効である。群発期における毎日の頭痛発作の予防には、ベラパミル、プレドニゾロン、エルゴタミン、リチウムなどが使用される¹⁾。

一方漢方薬の中にはこれらの頭痛に有効とされるものがいくつかあるので、紹介する。

1. 呉茱萸湯(ごしゅゆとう)

出典：傷寒論

構成生薬：呉茱萸、生姜、人參、大棗

使用目標：呉茱萸湯は、比較的体力の低下した手足の冷えやすいものの、反復性の頭痛、嘔吐によりとされる。片頭痛の初期に使われることもある

し、服用を継続することにより、発作の予防にも用いられる。また、筋緊張性頭痛にも効果がある。冷えが誘引となり頭痛を来たすような場合にはよく効く。

●呉茱萸湯の臨床効果に関するエビデンス

白ら²⁾は、更年期障害患者における頭痛に対する呉茱萸湯の効果を検討した。更年期にはしばしば頭痛を訴えることがあるが、その頭痛にはホルモン補充療法は無効な場合が多いことが知られている。ツムラ呉茱萸湯エキス顆粒投与により、内服開始1週間以内に全例で頭痛は激減し、服用1ヵ月以内に症状はほぼ完全消失したという。なお、内分泌背景についても検討されているが、呉茱萸湯が著効した全例が高FSH血症を示し、内分泌学的に完全に閉経後の患者であった。

田中³⁾は、更年期障害患者で、呉茱萸湯または釣藤散（後述）を処方され、服用1ヵ月以内に頭痛がほぼ消失した症例で、漢方薬内服時に内分泌検査所見が明らかだった8例について検討した。全例で内服3日以内に明らかな頭痛軽減を自覚し、1週間以内に頭痛は激減、服用1ヵ月以内に症状のほぼ完全な消失をみた。釣藤散著効例（3例）は全例が子宮摘出後患者であったが、血清エストラジオール値は70pg/mL以上、血清FSH値は20IU未満を示し、内分泌学的には未閉経であると考えられた。一方、呉茱萸湯著効例（5例）は全例が高FSH血症を示し、内分泌学的閉経患者であることが判明した。血清エストラジオール値と血清FSH値より、更年期障害に伴う頭痛に対する呉茱萸湯証と釣藤散証は内分泌学的に区別できることが示唆された。

赤嶺ら⁴⁾は、緊張型頭痛30例に対して呉茱萸湯を投与し、その有用性を評価している。また、うつ状態の有無、頭痛の習慣性の有無による有効性をも合わせて検討している。対象症例30例中23例に有効、3例には無効であり、4例は自己中止により評価できなかった。中止例を除く26例でうつ状態の有無による評価を行ったところ、呉茱萸湯は「うつ状態あり」群の13例中12例に有効、1例には無効であったが、「うつ状態なし」群では13例中11例に有効で2例には無効であった。習慣性頭痛の症例は21例で、うち19例に有効であった。非習慣性頭痛では5例中4例が有効

であった。以上より呉茱萸湯は緊張型頭痛に有効であり、うつ状態、頭痛の習慣性の有無には左右されないとしている。

関ら⁵⁾は、呉茱萸湯により症状の改善している緊張型頭痛患者で長期投与例において血漿MHPGおよびセロトニンを測定した。緊張型頭痛未治療群では、健常群に比べ血漿MHPGは高く、セロトニンは低いことが統計学的に示された。血漿MHPGは、呉茱萸湯群で未治療の緊張型頭痛患者群に比べ低下傾向を認めたが、統計学的には有意な差は認めなかった。血漿セロトニンは呉茱萸湯群で未治療の緊張型頭痛患者群に比べ上昇傾向を認めたが、有意差は認めなかった。以上のことから、呉茱萸湯は緊張型頭痛患者の神経伝達物質の異常を改善する作用を持つ可能性が考えられた。

山田ら⁶⁾は、脊麻後頭痛（post-spinal headache; PSH）を訴えた術後患者99名（男49名、女50名）に対し、呉茱萸湯エキス剤をPSHを訴えた日から3日間投与した。投与開始後12時間以内に頭痛が自制可能にまで改善した“著効”例が33例、同様に24時間以内に改善した“有効”例が34例あった。有効例では頭痛・項部痛とともに悪心も改善することが多く、また投薬による副作用は認められなかった。特に証を考慮せずに投与し良好な成績を得たので、呉茱萸湯はPSHとその随伴症状に対して簡便で有効な治療法になる可能性があると考えられた。

2. 五苓散（これいさん）

出典：傷寒論

構成生薬：猪苓、茯苓、沢瀉、白朮、桂皮

使用目標：五苓散は、口渴があり尿量が減少するものの、浮腫、めまい、下痢、嘔気・嘔吐、頭痛などによく用いられる。漢方医学ではこのような症状を備えたものを水毒と称するが、五苓散の効く頭痛は水毒に伴う頭痛である。女性が月経前にむくみ易くなり頭痛を来たす場合などが典型的な水毒による頭痛である。五苓散も頭痛が起ってから頓服で服用してもよいし、予防的に連続服用しておけば頭痛を軽減ないし抑制できる。

水毒徴候を簡便に診断するポイントは、(1)天候の変わり目（特に雨の降る前）に症状が発生・増悪すること、(2)舌の浮腫（=舌の辺縁に歯の

圧痕)があること,である。この2つが問診および視診にて確認できれば,そうでない場合に比べてより高い効果が得られる。この場合の五苓散の効果は,筆者の経験ではトリプタン系製剤に決して引けを取らない。またよく問診すると頭痛の起る前に尿の出が悪くなることに気付く場合もある。

しかも,五苓散にはとくに目立った副作用がないことも大きな利点である。他の薬剤との相互作用も報告されておらず,実際に毎日使用していても五苓散によるadverse effectは全く経験されない。さらに,薬価もトリプタン製剤のほぼ1/20(頓用の場合)と安価であることも見逃せない。したがって,五苓散は安全で非常に使いやすく効果が高い片頭痛治療薬として推奨できるものである。

●五苓散の臨床効果に関するエビデンス

このように漢方の臨床においては有用で重宝することが多い薬方であるが,症例報告は無数にあるものの,頭痛に関するまとまった研究は意外に少ない。

灰本⁷⁾は,慢性頭痛(75%が緊張生頭痛)の患者42名に五苓散を処方し,その有効例,無効例について,多数の自覚,他覚所見について検討を加えた。五苓散は,雨の前に起こる頭痛に91%の有効率を示したものの,いわゆる五苓散の適応とされる立ちくらみ,動悸などには無効であったという。

岩破ら⁸⁾は,脊椎麻酔下に帝王切開を行った妊婦を対象に脊椎麻酔後頭痛の治療として五苓散の有用性の検討を行った。PDPHの発生頻度は95例中10例であった。またPDPH発症までの日数は平均3.3±1.2日であった。PDPHに対する五苓散の臨床効果の検討では,頭痛改善度および全般改善度は,著明改善・改善が9例中6例,悪化した症例はなかった。有用度は,きわめて有用2例,かなり有用3例,やや有用3例で,うち2例は投与後24時間以内に効果を認めたという。

3. 釣藤散(ちょうとうさん)

出典:本事方

構成生薬:石膏,陳皮,麦門冬,半夏,茯苓,人參,防風,甘草,生姜,釣藤鈎

使用目標:中年以降,あるいは高血圧を伴う慢性頭痛に使用される。特に朝方,午前中に頭痛を自覚するものに用いられる。また本処方は,脳血管性痴呆の治療にもエビデンスが示されており,高齢社会において注目されている漢方薬の一つである(第6回を参照)。

●釣藤散の臨床効果に関するエビデンス

田中ら⁹⁾は,脳神経外科外来で筋緊張性頭痛と診断された139例を対象に,釣藤散の臨床治療効果について検討した。なお,投与期間中は評価に影響を及ぼすと思われる筋弛緩薬,鎮痛薬,抗不安薬などは併用しなかった。症状の改善率は約60%で,特に65歳以上の女性に対しては著効を認めた。頭痛以外に,頭重感,眩暈,肩こり,首の張りなど自覚症状の改善や,うつ状態,不安焦燥などの精神症状についても改善が認められ,釣藤散は慢性頭痛の患者のQOLを高めるのに有用な薬剤と考えられた。

また,同じく田中ら¹⁰⁾は,筋緊張性頭痛に対する釣藤散の効果を西洋薬(ロキソプロフェンなど)と比較した。釣藤散7.5g/日を投与された161名と西洋薬を投与された103名を対象に,投与14日後,自覚症状についてのアンケート調査を実施した。症状の程度を「大変よくなった」,「よくなった」,「不変」,「不満足」,「悪化」の5段階で評価してもらったところ,症状改善の度合いに統計学的有意差は認められなかったが,65歳以上の女性に限ると,釣藤散投与群で「大変よくなった」「よくなった」人の割合が高かった。

松下ら¹¹⁾は,脳血管障害後遺症,慢性脳循環不全,高血圧症の随伴症状に対する釣藤散の有用性について臨床試験を行った。封筒法にて割付をした22例(釣藤散群:11例,対照群:11例)に12週間投与し,経過を観察した。2群の背景因子に差はなく,併用薬剤にも差はなかった。対照群では副作用による脱落が1例,釣藤散群ではなかった。釣藤散群では対照群に比べて,頭痛,頭重,めまい,肩凝り,うつ状態,不安焦燥感の症状が改善がみられ,血圧も下降したという。

松島¹²⁾は,小児モヤモヤ病の難治性頭痛に対する釣藤散の効果を報告している。小児モヤモヤ病の頭痛のうち,様々な薬剤に抵抗性のある頭痛を持つ患者の頭痛は,全て片頭痛と考えられた。

この頭痛に対して釣藤散を試用したところ、継続服用が可能であった6例全例で頭痛の頻度、持続時間、及び強さにおいて改善傾向がみられ、うち2例では頭痛の消失が得られたという。

更年期には頭痛がよく見られるが、これにも釣藤散は効果がある。牧田ら¹³⁾は、頭痛を主訴に更年期外来を受診した13名を対象に、国際頭痛学会の診断基準を網羅した「頭痛質問票」によるアンケート調査を行った。頭痛の種類については「重いような」と回答した人が最多で9名(69.2%)、次点が「脈打つような」の8名(61.5%)であった。随伴症状では肩こりが最も多く10名(76.9%)、次いで目の疲れ8名(61.5%)、吐気・嘔吐5名(38.5%)の順であった。頭痛発作の誘因については寝不足と精神的ストレスを挙げる人が最も多かった。日常生活への影響では、「寝込んでしまう」と回答した人が11名(86.4%)と大多数を占めた。頭痛の頻度、部位に関しては一定の傾向は認められなかった。頭痛治療薬として釣藤散エキス顆粒の処方希望した7名に7.5g/日の投与を行ったところ、1ヵ月目には全例で何らかの効果が認められたという。

白ら²⁾は(1. 呉茱萸湯の項を参照)、更年期障害患者の頭痛に対する漢方療法と内分泌背景を検討した。釣藤散著効では血清estradiol値は70pg/ml以上、血清FSH値は20IU/l未満を示し、内分泌学的未閉経と考えられた。血清TSH値には釣藤散著効例と呉茱萸湯著効例の間に明らかな差を認めなかった。血清PRL値は呉茱萸湯著効症例では正常値を示したが、釣藤散著効症例では3例中2例でPRL値が高値を示したことから、閉経移行期患者であると考えられた。

●釣藤散の効果に関する基礎検討

土肥ら¹⁴⁾は、釣藤散の活性酸素消去能を検討した。釣藤散エキスにxanthine oxidaseまたは過酸化水素を添加後、ESR spectrometerによりDMPO-superoxide radicalスピニアダクトおよびDMPO-hydroxyl radicalスピニアダクトを分析し、それぞれの消去能を測定した。釣藤散は10μg/mlからDMPO-superoxide radicalスピニアダクトの信号を濃度依存性に抑制し、1mg/mlではほぼ完全に抑制した。さらに釣藤散は100μg/mlからDMPO-hydroxyl radicalスピニアダクト

の信号を濃度依存性に抑制し、2mg/mlでは強く抑制した。漢方製剤釣藤散が直接的活性酸素消去能を有することがESR法で証明され、釣藤散の頭痛に対する薬理効果の一つに活性酸素消去能が関与している可能性が考えられるとしている。

4. 桂枝人参湯(けいしにんじんとう)

出典：傷寒論

構成生薬：桂皮、人参、蒼朮、乾姜、甘草

使用目標：胃腸の弱い比較的体力の低下した人で、冷え症で、顔色が悪くて疲れやすく、食欲不振、悪心、嘔吐、胃部停滞感、下痢などの症状があり、頭痛、頭重感、心悸亢進がある場合に用いる。

この処方では、人参湯に桂皮を加えたものである。したがって、人参湯の使用目標に重なる場合が多い。実際には呉茱萸湯、五苓散、釣藤散などに比較して頭痛に対する使用頻度はそれほど高くない。

●桂枝人参湯の臨床効果に関するエビデンス

松本ら¹⁵⁾は、慢性頭痛患者33名を対象に、桂枝人参湯と釣藤散エキス顆粒を7.5g/日の用量で投与し、両剤を4週で交替したCross over群、同じ薬剤をCross overせずに8週継続した単独投与群とを設けた。Cross over群および単独投与群ともに、慢性頭痛に対する効果は桂枝人参湯が釣藤散よりやや高い有用度であった。桂枝人参湯の効果が期待できる症例は「寒証」に多く、有効症例では「寒証」から「熱証」に変わってくる傾向も認められた。副作用や臨床検査異常は全例において認められなかったという。

5. 葛根湯(かっこんとう)(第3回を参照)

出典：傷寒論

構成生薬：葛根、麻黄、桂皮、芍薬、大棗、生姜、甘草

使用目標：比較的体力があり、自然発汗がなく頭痛、発熱、悪寒、肩こりなどを伴うものの感冒、鼻かぜ、熱性疾患の初期、炎症性疾患(結膜炎、角膜炎、中耳炎、扁桃炎、乳腺炎、リンパ腺炎)、肩こり、上半身の神経痛、じんましんなどにより、いわゆる感冒の処方として有名であるが、感冒でなくても肩こりを伴う頭痛に用いることがある。

藤本ら¹⁶⁾は、緊張型頭痛が強く、生活に支障をきたした患者68名に対し、葛根湯、抗不安剤の投与と平行して、生活指導、体操の励行を行った。頭痛は後頭部、球後部に強く、めまい、嘔気をしばしば訴え、全例が強い肩こりを伴っていた。頭痛は治療2週間後に著効63%、有効29%で合わせて92%、4週間後には著効91%、有効7%と合わせて98%で改善がみられた。また、肩こりについても2週間後には著効、改善合わせて90%、4週間後には99%で改善を認めた。以上より、本治療法は緊張型頭痛の治療として有用と思われた。

山本¹⁷⁾は、肩・頸部の筋肉のこりに由来する慢性緊張性頭痛患者で抗不安薬服用にても症状改善が十分でない患者に葛根湯を追加処方した。中等度有用13% (23例中3例)、軽度有用52% (同8例)であった。効果発現時期は有効症例中62.5%が4週間以内の早期より効果が出現した。副作用のために長期服薬不可能であった例は2例(胃部不快感、下痢)であった。

6. 頭痛に用いられるその他の処方

●当帰芍薬散

構成生薬：当帰、芍薬、川芎、茯苓、沢瀉、朮
 使用目標：月経困難症などを伴う頭痛で、尿量が減少して月経前にむくみ易くなる場合の片頭痛や筋緊張性の頭痛に用いる。主として女性で、筋肉軟弱で比較的体力がないものに用いられる。

●桃核承気湯

構成生薬：当帰、芍薬、川芎、茯苓、沢瀉、朮
 使用目標：主として女性で当帰芍薬散同様月経困難症などを伴う頭痛に用いられるが、筋肉質で便秘を伴い、顔面の紅潮を伴うような頭痛に用いられる。

●黄連解毒湯

構成生薬：黄連、黄柏、黄柏、山梔子
 使用目標：比較的体力があり、赤ら顔で高血圧を伴う頭痛に用いられる。

●その他

他にも胃腸障害を伴う頭重感で天候が悪いと悪化するようなものに半夏白朮天麻湯を用いたり、冷

えると増悪する頭痛に麻黄附子細辛湯を用いるなど使用できる漢方薬は多々あり、随伴する症状に応じて使い分けることが重要である。

さいごに

頭痛は一部の器質性のものを除けば良性の疾患である。しかし、頭痛に悩む患者は多く、また繰り返し起こり著しく日常生活の質を低下させるものであるため、頭痛薬も頻用される。副作用の少ない漢方薬は第一選択薬としてもっと使用されて然るべきと考えるが意外と使用されていない。是非とも日常診療で試してもらいその有用性を実感してもらいたい。

●文献

- 1) 日本神経学会治療ガイドライン。頭痛治療ガイドライン。http://www.neurology-jp.org/guideline/headache/index.html
- 2) 白 壽，他：更年期障害に伴う頭痛に対する漢方療法の有効性と内分泌学的背景。産婦人科漢方研究のあゆみ 20：60-63, 2003.
- 3) 田中哲二。更年期障害に伴う頭痛に対する釣藤散・呉茱萸湯著効症例の内分泌学的検討。漢方医学 26：220-223, 2002.
- 4) 赤嶺真理子，他：緊張型頭痛に対する呉茱萸湯の有用性。日本東洋心身医学研究 15：36-38, 2001.
- 5) 関 久友，他：緊張型頭痛に対する呉茱萸湯の効果長期投与例における血漿MHPG、セロトニンの検討。診療と新薬 34：652-654, 1997.
- 6) 山田寛幸，他：呉茱萸湯（ゴシュユトウ）エキス剤による脊麻後頭痛の漢方療法。Progress in Medicine 13：449-452, 1993.
- 7) 灰本 元。慢性頭痛の臨床疫学的研究 五苓散有効例と無効例の比較対照研究。中医臨床 21：319-320, 2000.
- 8) 岩破一博，他：脊椎麻酔下帝王切開後の頭痛の検討。分娩と麻酔 73：26-32, 1994.
- 9) 田中俊英，他：慢性型筋緊張性頭痛に対する釣藤散の臨床効果。漢方医学 25：279-283, 2002.
- 10) 田中俊英，他：筋緊張性頭痛に対する釣藤散と西洋薬の臨床効果比較。漢方医学 27：111-114, 2003.
- 11) 松下 哲，他：脳血管障害後遺症、慢性脳循環不全、高血圧症の随伴症状に対する釣藤散（TJ-47）の有効性。Geriatric Medicine 33：1333-1341, 1995.
- 12) 松島善治。小児モヤモヤ病の難治性頭痛に対する釣藤散の効果。脳神経外科速報 9：555-560, 1999.
- 13) 牧田和也，他：更年期外来受診者にみられる頭痛の性状とその治療薬としての釣藤散の有用性に関する検討。産婦人科漢方研究のあゆみ 21：134-139, 2004.
- 14) 土肥謙二，他：慢性頭痛に有効な漢方製剤（釣藤散）の活性酸素消去能の測定。日本頭痛学会雑誌 29：89-91, 2002.
- 15) 松本博之，他：慢性頭痛に対する桂枝人参湯と釣藤散の有用性に関する研究。臨牀と研究 72：1299-1303, 1995.
- 16) 藤本 司，他：葛根湯と生活指導による緊張型頭痛の治療。痛みと漢方 11：9-13, 2001.
- 17) 山本光利。肩頸部のこりに起因する慢性緊張性頭痛に対する葛根湯の臨床効果。臨牀と研究 72：2085-2088, 1995.

糖尿病の漢方治療について

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

糖尿病の漢方治療について

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

1 はじめに

糖尿病は、インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する¹⁾。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来たしやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す。

糖代謝異常の分類は成因分類を主体とし、インスリン作用不足の程度に基づく病態（病期）を併記する。成因は、(I) 1型、(II) 2型、(III) その他の特定の機序、疾患によるもの、(IV) 妊娠糖尿病、に分類する。1型は発症機構として膵β細胞破壊を特徴とする。2型は、インスリン分泌低下とインスリン感受性の低下(インスリン抵抗性)の両者が発症にかかわる。(III) は遺伝素因として遺伝子異常が同定されたものと、他の疾患や病態に伴うものとに大別する。

病態（病期）では、インスリン作用不足によって起こる高血糖の程度や病態に応じて、正常領域、境界領域、糖尿病領域に分ける。糖尿病領域は、インスリン不要、高血糖は正にインスリン必要(インスリンの相対適応)、生存のためにインスリン必要(インスリンの絶対適応)に区分する。前2者はインスリン非依存状態、後者はインスリン依存状態と呼ぶ。病態区分は、インスリン作用不足の進行や、治療による改善などで、所属する領域が変化する。

糖尿病の診断には慢性高血糖の確認が不可欠である。糖代謝の判定区分は、糖尿病型(空腹時血糖値 $\geq 126\text{mg/dl}$ または75g糖負荷試験(75gOGTT)2時間値 $\geq 200\text{mg/dl}$ 、あるいは随時血糖値 $\geq 200\text{mg/dl}$)、正常型(空腹時 $< 110\text{mg/dl}$ 、かつ2時間値 $< 140\text{mg/dl}$)、境界型

(糖尿病型でも正常型でもないもの)に分ける。これらの基準値は静脈血漿値である。持続的に糖尿病型を示すものを糖尿病と診断する。血糖値がこれらの基準値を超えても1回だけの場合は糖尿病型と呼ぶ。糖尿病型を示し、かつ次のいずれかの条件がみたされた場合は、1回だけの検査でも糖尿病と診断できる。(1) 糖尿病の典型的症状(口渇、多飲、多尿、体重減少)の存在、(2) $\text{HbA1c} \geq 6.5\%$ 、(3) 確実な糖尿病網膜症の存在、である。

妊娠糖尿病の定義は「妊娠中に発症、あるいは初めて発見された耐糖能異常」とする。診断基準として日本産科婦人科学会栄養代謝問題委員会(1984)の基準(空腹時 $\geq 100\text{mg/dl}$ 、75gOGTT 1時間値 $\geq 180\text{mg/dl}$ 、2時間値 $\geq 150\text{mg/dl}$ のいずれか2点をみたすもの)を採用する。糖尿病型を呈するものは糖尿病として扱う。スクリーニング検査として、妊娠中の随時血糖 $\geq 100\text{mg/dl}$ であれば、糖負荷試験を行うことを勧める。

境界型はADAやWHOのIFG(impaired fasting glucoseあるいはimpaired fasting glycemia)とIGT(impaired glucose tolerance)とを合わせたものに一致し、糖尿病型に移行する率が高い。境界型は糖尿病特有の合併症は少ないが、動脈硬化症の危険は正常型よりも大きい。

神経障害と細小血管障害に含まれる網膜症、腎症を合わせて糖尿病三大合併症と呼ばれるが、その他にも種々の全身合併症を引き起こす。一般的に合併症は昏睡、感染症などの急性のものと血管障害、神経障害の慢性のものに分類される。血管障害は細小血管症と動脈硬化性の大血管症に分かれる。血糖コントロールを含む治療目標はこれら合併症の発症予防ないし進展予防に重点がおかれる。

治療は血糖の降下、高粘度血症の改善、血管神経障害の予防軽減を目標に、食事療法、運動療法

を基本として、経口血糖降下薬、インスリン等の投与が行われる。日本糖尿病学会が編集した、「科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン」²⁾で血糖コントロールの目標が示されたが、合併症の発生は血糖値のみならず、血圧・脂質・遺伝・肥満・喫煙・飲酒などのさまざまな要因で影響を受けることはいうまでもない。

II 漢方治療

糖尿病に対する漢方治療の目標は、自覚症状の改善と合併症の予防あるいは軽減である。漢方薬はインスリンと同様の作用機序で血糖を低下させることができないため、十分な血糖コントロールには西洋医学的治療が優先される。しかし、漢方薬は様々な自覚症状の改善に役立つため、食事・運動療法の実行を容易にし、他の西洋医学的治療を軽減させることもある。また、漢方薬には赤血球変形能改善作用、微小循環改善作用、生体膜安定作用、免疫機能改善作用をもつものがあり、漢方医学的診断を踏まえて適切な漢方薬を選択することにより合併症の予防軽減が期待される。

1. 八味地黄丸

出典：金匱要略

構成生薬：地黄、山薬、沢瀉、茯苓、山茱萸、牡丹皮、桂皮、附子

使用目標：全身の倦怠感、手足特に足の裏のほてり、口渇、腰痛、排尿異常、頻尿、多尿、乏尿、排尿痛、陰萎などを認める。特に老人で夜間に口渇を訴え、頻回に排尿するものには本方の適応であるものが多い。下腹部が上腹部に比べて明らかに力が弱いまたは知覚鈍麻のあることが多い。

本方は糖尿病に伴う口渇、多飲、多尿、腰痛などが認められる場合に使用される。ただし構成生薬のうち地黄により胃腸障害を認める場合があるため、極端な胃腸虚弱者には適さない。

2. 牛車腎気丸

出典：濟生方

構成生薬：地黄、山薬、沢瀉、茯苓、山茱萸、牡丹皮、桂皮、附子、牛膝、車前子

使用目標：全身の倦怠感、手足特に足の裏のほてり、口渇、腰痛、排尿異常、頻尿、多尿、乏尿、排尿痛、陰萎などを認める。特に尿量減少、夜間

尿、浮腫、腰痛、下肢痛などが顕著である。

本方は前出の八味地黄丸に牛膝・車前子を加わったものである。糖尿病に対する適応は八味地黄丸と同様であるが、排尿異常、浮腫、腰下肢痛が顕著な場合である。

●牛車腎気丸の臨床効果に関するエビデンス

1) 神経障害に対する効果—メコバラミンとのランダム化比較試験³⁾

対象：糖尿病性神経障害、自律神経障害を有する86例

方法：封筒法により牛車腎気丸投与群48例、メコバラミン投与群38例に分けられた。投与期間は12週以上とした。投与前後で自覚症状、他覚所見、臨床検査成績を比較した。

成績：自覚症状では、しびれに対して牛車腎気丸投与群の改善度は69.8% (43例中30例)、メコバラミン投与群では37.1% (35例中13例)と、前者が後者に比して有意に高く ($p < 0.05$)、ことに著効例が前者で8例 (18.6%) に対し後者では1例も存在しなかった。また、性欲減退および陰萎を合計した症例の改善率は牛車腎気丸投与群で29.6% (27例中8例)、メコバラミン投与群が13.3% (15例中2例)と前者が後者に比して高い傾向 ($p < 0.10$) であった。他覚所見では、膝蓋腱反射、アキレス腱反射、振動覚は両群とも有意な変動を示さなかった。運動神経伝導速度、知覚神経伝導速度、空腹時血糖、GTT2時間値、グリコヘモグロビン、血清総コレステロール、HDLコレステロール、動脈硬化指数および中性脂肪などの臨床検査成績は、両群間で有意差が認められず、治療後にも変動はなかった。

2) 神経障害に対する効果—症例集積研究⁴⁾

対象：外来通院中の2型糖尿病患者で糖尿病性末梢神経障害を有する17例

方法：牛車腎気丸を3カ月間投与、その後2カ月間休薬した。自覚症状について4段階でアンケート調査を行った。振動覚計を用いて振動覚閾値を測定した。

成績：牛車腎気丸の投与により、しびれ ($p < 0.001$)、冷感 ($p < 0.05$) などの自覚症状の改善を認めた。期間中、グリコヘモグロビンの変化が1.0%以下であった症例14例については上肢下肢ともに振動覚閾値が牛車腎気丸の治療期において

有意に低下し、休薬期においては有意に上昇した ($p < 0.05$)。

3) 神経障害に対する効果—症例集積研究⁶⁾

対象：外来通院中の糖尿病患者で、自覚所見で糖尿病性末梢神経障害を認める、あるいは神経学的検査でsubclinical neuropathyが考えられた患者35例

方法：牛車腎気丸を12カ月投与した。自覚症状の改善度をアンケート調査により判定した。重症度を5段階に分け、投与後3段階以上改善する、あるいは2段階以上の症状が消失したものを著効、2段階以上改善するか軽度の症状が消失したものを有効、1段階改善したものをやや有効、重症度が変化しなかったものを不変、重症度が悪化したものを悪化とした。一般臨床検査、末梢循環機能の指標として冷却サーモグラフィを、振動覚検査、腓腹神経伝導速度、知覚検査(痛覚計)、アキレス腱反射、指尖脈波などの電気生理学的諸検査を行った。

成績：35例中28例(80%)に軽度以上の改善が認められた。その改善は、口渴(63.2%)、下痢(60.0%)、全身倦怠感(52.4%)、便秘(50.0%)、しびれ(45.0%)、腰部下肢脱力感(42.1%)、不眠(41.2%)、頭痛、頭重感(40.0%)の順で認められた。右第2指で測定された振動覚検査(34例)では、投与前 10.8 ± 12.7 dBが投与後 1.5 ± 7.7 dBと著変した。その他の検討では有意差を認めなかった。

●牛車腎気丸の作用機序

多和田ら⁶⁾は、ラットレンズにおいてポリオール代謝経路の律速酵素であるアルドース還元酵素(AR)活性を測定した。基質としてグルコース、DL-グリセロアルデヒドのいずれを使用した場合にも、牛車腎気丸は濃度依存性にAR活性を阻害した。

赤澤ら⁷⁾は、糖尿病患者の赤血球中ソルビトール、アルドース還元酵素であるソルビトールデハイドロゲナーゼ(SDH)を測定した。赤血球中のSDHは牛車腎気丸で上昇傾向を示し、ソルビトールの増加を阻止する作用が認められた。

鹿野ら⁸⁾は、四肢の温度変化をサーモグラフィを用いて検討した。牛車腎気丸60分後から有意に温度が上昇した。牛車腎気丸は糖尿病患者の皮

膚血流量を明らかに増加させ、しかも深部体温には影響を及ぼさないことが証明された。

ラットの実験的白内障において過酸化脂質は高値を示すが、牛車腎気丸の投与によって正常化する。これは、本方が組織内の酸化的環境を改善するためと考えられる。

吉田ら⁹⁾は、牛車腎気丸の細胞性免疫応答に及ぼす影響をみるためにツベルクリン反応を検討した。ツベルクリン反応が陰性から疑陽性の70歳以上の高齢者17例では、3カ月間の牛車腎気丸投与により、その後3分の2は陽性化した。すなわち、高齢者の宿主免疫能が高まったと考えられた。

●牛車腎気丸の構成生薬からみた作用機序

車前子、地黄、山茱萸、山薬、附子には動物実験で血糖降下作用が認められている。また、地黄、沢瀉、茯苓、桂皮には弱いながら利尿作用が、地黄、沢瀉、牡丹皮、桂皮には血液凝固阻止作用、抗血栓作用がある。茯苓には腎障害改善作用もある。地黄、山茱萸、沢瀉、桂皮、附子にはSOD様活性、脂質代謝改善作用が認められている¹⁰⁾。これらの作用は末梢血行を改善させる方向に働くものであり、本剤の臨床薬理学的成績と一致する。

3. 清心蓮子飲

出典：和剤局方

構成生薬：麦門冬、茯苓、黄芩、車前子、人參、黄耆、甘草、蓮肉、地骨皮

使用目標：全身倦怠感、胃腸虚弱があり、神経質で、口渴、残尿感、排尿痛、頻尿を伴う場合に用いられる。

本方は糖尿病で神經過敏、多愁訴を伴う場合に使用される。

●清心蓮子飲の臨床効果に関するエビデンス

血糖を含めた検査成績、自覚症状に対する効果—非投与群とのランダム化比較試験¹¹⁾

対象：治療前の血糖日内変動最高値が 300 mg/dl以上を呈し、空腹時血糖が安定しているインスリン非依存性糖尿病患者18例

方法：投与群12例、非投与群6例は封筒法により振り分けられた。投与群には清心蓮子飲を2週間投与した。投与前後で血糖日内変動、自覚症状と検査成績を比較し、耐糖能改善度、全般有効性、

全般安全度、全般有用度を判定した。

成績：耐糖能改善度は、投与群では改善4例(22.2%)、軽度改善4例(22.2%)、不変4例(22.2%)、非投与群では6例全例(33.3%)が不変であった。両群間に有意差($p < 0.01$)が認められた。投与群12例の有効性の判定は、主治医評価では改善4例(33.3%)、軽度改善3例(25%)、不変5例(41.7%)、判定委員会評価では改善3例(25%)、軽度改善4例(33.3%)、不変5例(41.7%)であった。投与による副作用は認められなかった。

4. 柴苓湯

出典：得効方

構成生薬：柴胡、沢瀉、半夏、黄芩、蒼朮、大棗、猪苓、人參、茯苓、甘草、桂皮、生姜
使用目標：体力中程度で、口渴、尿量減少、浮腫、食欲不振、悪心、嘔吐、下痢、腹痛、頭痛、めまい、微熱などがみられ、胸脇苦満を伴う場合に用いられる。

本方は糖尿病で、腎症の予防あるいは軽減に用いられる。

●柴苓湯の臨床効果に関するエビデンス

1) 網膜症に対する効果：多施設症例集積研究¹²⁾

対象：糖尿病性網膜症43例84眼を含む眼疾患104例156眼

方法：全例に柴苓湯を投与した。単独投与が39例、併用薬使用が65例である。投与期間は4週以上、平均 26.8 ± 11.9 週。自覚症状と他覚所見の重症度と一般臨床検査所見の改善度を調査した。

成績：自覚症状では、視力障害($p < 0.01$)、変視症($p < 0.001$)に有意な改善を認めた。他覚所見では、黄斑浮腫($p < 0.001$)、網膜浮腫($p < 0.001$)、出血($p < 0.01$)、軟性白斑($p < 0.05$)に有意な改善がみられた。全般改善度は改善以上が32例(30.8%)であった。疾患別では糖尿病で4/43(9.3%)であった。

2) 腎症に対する効果：多施設症例集積研究¹³⁾

対象：糖尿病患者で尿中アルブミン(クレアチニン補正值)が $20 \sim 300$ mg/gCrの微量アルブミン尿を呈する96例

方法：柴苓湯を全例に投与した。服用開始時と服用後6カ月に尿中アルブミン値、血液生化学検査

を行った。

成績：服用前後で、尿中アルブミン、クレアチニン、ミクログロブリン、NAG、血清BUN、クレアチニン、血糖、HbA1c、フルクトサミンに有意差を認めなかった。尿中アルブミン値が低下した群では非低下群に比較し糖尿病罹病期間5年未満、HbA1c値が6.9%以下、血中フルクトサミン値が $289 \mu\text{mol/l}$ 未満の症例が多い結果であり、軽度糖尿病群の腎症の改善には柴苓湯が有効であることが示唆された。

5. 防己黄耆湯

出典：金匱要略

構成生薬：防己、黄耆、蒼朮、生姜、大棗、甘草
使用目標：色白で、水ぶとり体質で、疲労しやすく、多汗、下肢の浮腫、膝関節痛などを認める場合に用いられる。

本方は糖尿病で肥満、浮腫、関節痛などを認める場合に使用される。

●防己黄耆湯の臨床効果に関するエビデンス 内臓肥満に対する効果：比較臨床試験¹⁴⁾

対象：肥満を伴うインスリン非依型糖尿病患者19例で、十分な運動療法の実施困難な身体状況にある症例11例と運動可能な症例8例に分けた。

方法：全例食事療法を実施の上、運動療法困難群に防己黄耆湯を6カ月間投与、運動可能群に1日160キロカロリーの有酸素運動療法を6カ月間行った。治療前後でCTスキャン上、臍レベルの断層像において内臓脂肪面積(V)、皮下脂肪面積(S)を測定し、その比を計測した。肥満度、血糖、脂質の変化を観察した。

成績：V/S比は、運動療法困難群において治療前 0.84 ± 0.56 から治療後 0.64 ± 0.30 と有意に($p < 0.05$)改善した。運動可能群では治療前 0.77 ± 0.26 から治療後 0.65 ± 0.30 で有意差を認めなかった。血清コレステロール値は運動療法困難群で治療前 197 ± 31 mg/dlから治療後 180 ± 19 mg/dlと有意に($p < 0.01$)低下した。血糖、肥満度には両群とも有意差を認めなかった。

6. 大柴胡湯

出典：傷寒論、金匱要略

構成生薬：柴胡、黄芩、半夏、芍薬、枳実、生姜、

大棗，大黃

使用目標：比較的体力があり，便秘がちで，上腹部が張って苦しく，食欲不振，腹痛，悪心，嘔吐，耳鳴，肩こりなどを認める場合に用いる。

本方は糖尿病で体力がある場合に使用される。

7. 柴胡桂枝乾姜湯

出典：傷寒論，金匱要略

構成生薬：柴胡，黄芩，栝楼根，桂皮，牡蛎，甘草，乾姜

使用目標：一般にやせ方で顔色が悪く疲れやすい人が多く，微熱，食欲不振，口中の乾き，頭部の発汗，盗汗，動悸，息切れ，不眠などを認めることがある。腹部は軟弱で腹部大動脈の拍動亢進を触知する。また，季肋部の苦満感，抵抗圧痛が軽度認められる。

本方はやせ型の糖尿病に用いられる。

8. 防風通聖散

出典：宣明論

構成生薬：黄芩，甘草，桔梗，石膏，白朮，大黃，荆芥，山梔子，芍薬，川芎，当帰，薄荷，防風，麻黄，連翹，生姜，滑石，芒消

使用目標：体力が充実していて，いわゆる卒中体質者で，便秘，肥満を認める。腹部は臍を中心に膨満かつ充実していて，俗に太鼓腹を呈する。

本方は糖尿病に高血圧と随伴する動悸，肩こり，のぼせ，その他肥満，便秘を伴う場合に用いられる。

9. 白虎加人参湯

出典：傷寒論，金匱要略

構成生薬：石膏，知母，甘草，人参，粳米

使用目標：体力が充実していて発熱，悪寒，煩躁が認められる。口渴が激しく，多量の冷たい水を欲する。

本方は糖尿病に熱症状，激しい口渴を認める場合に用いられる。

10. 六味丸

出典：小兒薬証直訣

構成生薬：地黄，山茱萸，山薬，沢瀉，茯苓，牡丹皮

使用目標：比較的体力が低下し，疲労感，下半身

のしびれ感，尿量減少あるいは多尿，夜間尿，遺尿，残尿感，陰萎，遺精，腰痛などが認められる。腹部には八味地黄丸と同様の所見が認められる。

本方で八味地黄丸から桂皮と附子を除いたもので，症状がより軽い場合に投与される。

11. 桂枝茯苓丸

出典：金匱要略

構成生薬：桂皮，茯苓，牡丹皮，桃仁，芍薬

使用目標：体力中等度以上で，頭痛，肩こり，めまい，のぼせ，下肢の冷えなどがあり，下腹部に抵抗，圧痛を認める場合に用いられる。

本方は，糖尿病で微小循環障害の改善を考慮して投与される。

III 結語

現在のところ，糖尿病治療において漢方薬は脇役的な存在である。しかし，自覚症状の改善，合併症の予防あるいは軽減という効果が確認されており，患者の生活レベルを向上させる意義は大きい。今後は漢方薬投与によって糖尿病の病態，症状の悪化を防ぐ，ないしは遅らせるといったエビデンスが得られることが望まれる。

●文 献

- 1) 葛谷 健，他：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病 42 : 385-404, 1999.
- 2) 日本糖尿病学会編：科学的根拠に基づく糖尿病診療ガイドライン。南江堂，2004.
- 3) 坂本信夫，他：糖尿病性神経障害の東洋医学的治療—牛車腎気丸とメコバラミンの比較検討。糖尿病 30 : 729-737, 1987.
- 4) Tawata M, et al : The effects of Goshajinkigan, a herbal medicine, on subjective symptoms and vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy. Diabet Res Clin Pract 26 : 121-128, 1994.
- 5) 谷内考次，他：糖尿病神経障害に対する牛車腎気丸1年間投与の臨床効果。新薬と臨床 36 : 636-646, 1987.
- 6) 多和田真人，他：漢方薬のラットレンズアルドースリダクターゼおよびヒト赤血球中ソルビトール蓄積に対する影響。漢方医学 9 : 48-50, 1985.
- 7) 赤澤好温，他：糖尿病患者の赤血球中Sorbitol 蓄積に対する漢方薬の阻害効果。第42回国立病院療養所総合医学会要旨集 260, 1987.
- 8) 鹿野昌彦，他：糖尿病における漢方薬の効果。Biomedical Thermography 7 : 177-179, 1987.
- 9) 吉田 浩，他：老人の免疫能。CURRENT THERAPY 9 : 25-29, 1991.
- 10) 山田光胤，他：生薬ハンドブック。ツムラ，1994.

- 11) 我妻 恵, 他: 清心蓮子飲による糖尿病治療の臨床試験成績. 日本東洋医学雑誌 45: 339-344, 1994.
- 12) 磯部 裕, 他: 網膜浮腫を伴う眼疾患に対する柴苓湯の臨床効果. 薬理と臨床 3: 165-179, 1993.
- 13) 大磯ユタカ, 他: 微量アルブミン尿期の糖尿病患者に対する柴苓湯の臨床的研究. Prog Med 17: 963-958, 1997.
- 14) 吉田麻美, 他: 内臓肥満型糖尿病患者に対する防己黄耆湯の効果. 日本東洋医学雑誌 49: 249-256, 1998.

漢方医学講座 第13回

高血圧

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

内科専門医会誌 第17巻3号 別刷

高血圧

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

I 緒言

高血圧は日本の成人において最も頻度の高い疾患である¹⁾。わが国の高血圧患者は3,000万人以上ともいわれ、60歳以上においては約6割が高血圧である。疾患別受療率も高血圧性疾患が最も多い。人口構成の高齢化が急速に進む日本では、今後さらに高血圧患者が増加することが予想される。

高血圧を早期に診断治療することは、心血管病の発症を阻止するうえで極めて重要である。高血圧の結果生じる心血管病は医学的、社会的および医療経済的にも大きな問題になっているからである。高血圧が心血管病の主たる危険因子で、生命予後と密接な関係にあることは、人種を問わず多くの疫学研究により証明されている。厚生労働省保険医療局「健康日本21」の試算²⁾では、国民の収縮期血圧が平均2mmHg低下すると脳卒中による死亡者が約1万人、同時に日常生活動作の低下者が約3,500人減少するという。さらに虚血性心疾患死の減少も加えると全体で2万人の死亡が予防できるという。このように、国民レベルでの高血圧対策が望まれる。しかし今なお日本における血圧の管理は良好とはいえない。

わが国の国民の年齢別血圧値は、1960年代前半を頂値として低下傾向を示しているが、血圧値のさらなる改善が望まれる。多施設研究³⁾によると、50歳以上の降圧剤服用患者の血圧値は平均143/81mmHgであった。降圧目標を140/90mmHg未満としても、約半数は降圧不十分と判定されることになる。治療効果の向上には、生活指導も含めた治療指針が提示され、全国的に指針に則った高血圧診療が行われることも重要といえよう。

2004年、日本高血圧学会より高血圧治療ガイドライン⁴⁾が発行された。これまでも厚生省/

日本医師会編の「高血圧診療のてびき」が1990年、日本高血圧学会による高血圧治療ガイドライン(JSH2000)が2000年に発行されている。しかし、その後、優れた降圧薬が開発されてきたこと、降圧薬の効果に関する大規模臨床試験が多数報告されてきたこと、さらに2003年以降、海外の学会からも新たなガイドラインが発行されたことを踏まえて、日本高血圧学会が、JSH2000を改訂したのである。本ガイドラインがわが国における高血圧標準治療指針となることが期待されている。

II 漢方治療

高血圧という概念は血圧計が出現してから生まれたものと思われる。漢方の古典である『傷寒論』、『金匱要略』は勿論のこと、江戸時代の代表的漢方治療書においても高血圧の治療について論じられていない。高血圧の漢方治療は現代医学の治療から派生してきたものといえる⁵⁾。

高血圧に対する漢方治療の目標は、主に随伴する自覚症状の改善である。血圧降下作用が確認されている方剤もあるが、一般的に西洋薬のような即効性、十分な降下作用を持たない。また、漢方薬と西洋薬を併用することにより、血圧降下作用が増強するという事実もない。一方で、焦燥感、不安感、動悸、肩こり、眩暈、頭重感、頭痛、のぼせ、不眠などの随伴症状に対しては、漢方薬は一定の効果が確認されている。このような随伴症状に対して西洋薬においても、マイナートランキライザー、筋弛緩剤、血管拡張剤などが有効であるが、副作用の出現という視点で見ると、漢方薬に優位性がある。

漢方薬の副作用は極めて稀であるが、甘草が1日量1g以上配合されている方剤では副作用としての高血圧に注意が必要である。このような方剤では、偽アルドステロン症として低カリウム血症、

ナトリウムおよび体液の貯留，浮腫，体重増加，血圧上昇の危険性がある．この副作用は甘草に含まれるグリチルリチンのステロイド様作用によるとされている．甘草の配合量が多い場合は当然であるが，少量でも血圧上昇に対する配慮が大切である．

1. 釣藤散

出典：本事方

構成生薬：石膏，陳皮，麦門冬，半夏，茯苓，人參，防風，甘草，生姜，釣藤鈎，菊花

使用目標：主として体力中等度の人を中心に，中年以降，慢性に経過する頭痛，眩暈，肩こりなどを伴う高血圧，脳動脈硬化症に用いられる．頭痛は後頭部に出現することが多いが，片側性，前頭部，頭頂部のこともある．また，軽度の耳鳴，不眠，眼球結膜充血を伴うこともある．

●釣藤散の臨床効果に関するエビデンス

1) 高血圧に対する釣藤散の効果：多施設症例集積研究⁶⁾

対象：多施設を受診した本態性高血圧患者（軽症）のうち，以下の条件を満たした72例．1) 30～74歳未満（平均 52.6 ± 7.5 歳），2) 2週間を観察期間とし，後半2回の血圧の平均が収縮期血圧で160mmHg以上，かつ拡張期血圧で90mmHg以上，3) WHOの高血圧分類（1978）の第I期，第II期，および重篤な臓器障害のない第III期，4) 東大第三内科高血圧重症度分類（1984）による臓器重症度がそれぞれ2以下．

方法：釣藤散エキス7.5g分3で，4週間投与．原則として併用薬を認めない．収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数を原則として座位で測定した．独自に開発したQOL調査表を投与前後に用いて，QOLを測定した．また，51例に対してShellong's tilting testに伴う血行状態を測定した．項目は収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，1回拍出量，心係数 ($l/min/m^2$)，総末梢循環抵抗 ($dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$) である．

結果：QOLについて釣藤散の投与後有意に改善した項目は，心理的とらわれ，食欲，睡眠，排便，疼痛，性生活 ($n = 42$)，日常生活の満足感，家庭生活の満足感，生活全体の充実感であった．悪化項目はなかった．血行動態について座位での測

定で有意に改善した項目は，収縮期血圧と拡張期血圧であった．起立試験にて改善した項目は座位では収縮期血圧，拡張期血圧，総末梢循環抵抗であり，立位では収縮期血圧，拡張期血圧，心拍数，総末梢循環抵抗であった．血行動態の変化をまとめると，立位後の高かった心拍数を低下させ，正常な1回拍出量，心係数に影響をあたえず，臥位，立位で高かった総末梢循環抵抗を低下させたと考えられる．

2) 高血圧に対する釣藤散の効果：症例集積研究⁷⁾

対象：24例の本態性高血圧患者，平均年齢 49.2 ± 5.6 歳．

方法：釣藤散エキス7.5gを分3で，2週間投与した．投与前後に独自に開発したQOL調査表を投与前後に用いて，QOLを測定した．Shellong's tilting testの安静臥床時と能動的立位10分後に収縮期および拡張期血圧 (mmHg)，心拍数，1回拍出量，心係数 ($l/min/m^2$)，総末梢循環抵抗 ($dyne \cdot sec \cdot cm^{-5}$) を測定した．

結果：統計学的に有意 ($p < 0.05$) であった変化は，立位10分後の収縮期血圧（前 192 ± 25 ，後 178 ± 14 ），臥位での拡張期血圧（前 104 ± 10 ，後 99 ± 11 ），臥位での心係数（前 3.8 ± 1.0 ，後 4.1 ± 0.8 ），臥位での総末梢循環抵抗（前 1960 ± 410 ，後 1450 ± 440 ），立位10分後の総末梢循環抵抗（前 2160 ± 620 ，後 1720 ± 510 ）であった．QOLに関して有意であった項目は身体へのとらわれ，食欲，睡眠，痛み，性生活，日常生活の充実性，家庭生活の充実性であった．

3) その他の高血圧に対する釣藤散の効果

釣藤散の証と判断された高血圧症例182例の臨床像に関して，retrospectiveな検討が行われている⁸⁾．診断名としては，本態性高血圧が圧倒的に多く，症状としては頭痛，眩暈，神経症的傾向をもつ例に有効であった．

釣藤散の証があり，西洋医学的治療を行っていない14例に対し，20から22週間，釣藤散を投与した検討⁹⁾では，以下の成績が得られた．全例で収縮期血圧，拡張期血圧ともに有意に低下した．血清コレステロール値，中性脂肪値は，これらの異常高値群において有意に低下した．

高齢の高血圧症で不定愁訴のある38例に釣藤散を8週間投与し，経過観察を行った報告¹⁰⁾があ

る。自覚症状別にみると、頭痛、頭重、眩暈、肩こり、イライラの改善する頻度が高く、総合的な改善度は、軽度改善以上が9割、著明改善が36%、中等度改善が28%、軽度改善が25%であった。吉賀ら¹¹⁾、天野¹²⁾も、同様の報告をしている。

多施設で高血圧症の随伴症状を有する22例を封筒法で割付をし、釣藤散を12週間投与した検討¹³⁾では、投与群では対照群に比し頭痛、頭重、眩暈、肩こり、うつ状態、不安焦燥感について有意な改善がみられた。血圧も投与群では、156/91mmHg から142/84mmHgと有意に低下した。佐々木ら¹⁴⁾も、同様の検討をし、自覚症状では耳鳴の改善を認めたと報告している。

●釣藤散の作用機序

高血圧自然発症ラットに釣藤散を長期間投与すると、線条体、視床および海馬において³H]nitrendipine結合の最大結合量の増加現象が抑制された¹⁵⁾。このラットでの高血圧の発症、持続に関与すると思われる脳局所部位での³H]nitrendipine結合の最大結合量の増加現象を、釣藤散の慢性経口投与が抑制することが示唆された。

釣藤散の末梢血管拡張、収縮作用について、高血圧自然発症ラットの腸間膜動脈を用いた検討¹⁶⁾で、NEおよびK⁺拘縮に対して、弛緩作用が認められた。競合的に拮抗したことから、 α 受容体および電位依存性カルシウムチャンネルに拮抗作用を示すと考えられた。

ヒトの摘出脳底動脈を用いた検討¹⁷⁾で、釣藤散は濃度依存性に血管弛緩作用を示した。この弛緩はインドメサシン、ホスフォリパーゼ阻害剤によっても抑制されず、内膜を隔離した血管でも同様の所見が認められた。これにより、釣藤散は血管平滑筋に直接作用すると考えられた。

●釣藤散の構成生薬からみた作用機序

釣藤散に配合される釣藤鈎に関する研究が中心である。釣藤鈎には多くのインドール系アルカロイドが含まれている。Rhynchophylline (RP), isorhynchophylline (IR), hirsutine (HS), hirsteine (HST), corynantheine (CT), dihydrocorynantheine (DC), 3 α -dihydrocadambine (DB)などが単離、同定されている。

HSの動脈投与により、顕著な伝達遮断作用が

認められた¹⁸⁾。このようなHSの効果は、神経節におけるニコチン受容体の選択的遮断に基づくことが推定され、血圧降下作用の一部を説明する薬理活性と考えられる。

釣藤鈎アルカロイドについてラットの血圧反応を指標にした検討¹⁹⁾では、アドレナリンの α 1受容体および α 2受容体いずれに対しても抑制作用が認められた。特にHSの構造異性体DCは、 α 1受容体遮断選択性がみられた。

RP, IR, HS, HSTはいずれも麻酔下ラットの血圧、心拍数を低下させた²⁰⁾。特にDBの持続性血圧低下作用は顕著であった。この他、無麻酔高血圧自然発症ラットにおいても、DBの持続性血圧低下作用が認められた。DBはイヌにおいて脳血流および冠血流量を増加させた。このようなDBの効果は、血管拡張作用に基づくと推定される。HS, HSTはイヌの後肢血管標本において血流量を増大し、この効力はパパペリンの活性に相当する。よって、HS, HSTは血管拡張作用をもつものと考えられた。

Yanoら²¹⁾は、ラット摘出腸間膜動脈灌流標本において、HS, DCが強いカルシウム拮抗作用を示すことを報告した。また、ラット大動脈標本においてノルアドレナリン、セロトニン誘発の収縮は、HSの投与により抑制された。

2. 黄連解毒湯

出典：外台秘要

構成生薬：黄連、黄芩、山梔子、黄柏

使用目標：体力は中等度以上のことが多く、顔色赤く、逆上せ、頭痛、不安感、いらいら感、肩こり、動悸などを認める場合に用いられる。腹部は充実している。通常便秘を伴わない。

●黄連解毒湯の臨床効果に関するエビデンス

1) 高血圧に対する黄連解毒湯の効果：非投与群とのランダム化比較試験²²⁾

対象：204例（黄連解毒湯投与103例、非投与101例）

方法：高血圧随伴症状に対する黄連解毒湯の有効性、安全性を評価する目的で、二重盲検比較試験を行った。試験薬を1回2カプセルとして1日3回、8週間投与した。投与前後で、血圧、点数化した自覚症状について比較した。

成績：全般的随伴症状の改善については、黄連解毒湯投与群において有意に高い有効性を認めた ($p = 0.01$)。個々の随伴症状についてみると、のぼせ、顔面紅潮に関して黄連解毒湯投与群の改善度が有意に高かった (各々 $p = 0.03$, $p = 0.02$)。血圧降下度、降圧有効率については、両群間に有意差を認めなかった。

2) その他の高血圧に対する黄連解毒湯の効果

成味ら²³⁾は、黄連解毒湯を単独投与した高血圧症例5例の降圧効果を長時間携帯型血圧計で検討した。昼間の平均血圧においてプラセボ効果以上の降圧を示したものは、収縮期血圧で3例、拡張期血圧で1例であった。

長澤²⁴⁾は、慢性脳血管障害患者8例を対象に、黄連解毒湯の血圧降下作用を検討した。全例で平均血圧の低下傾向が認められた。8例中3例で収縮期平均血圧の有意な低下、また3例で拡張期平均血圧の有意な低下がみられた。

矢部²⁵⁾は、黄連解毒湯の証を有する21例に同剤を投与した。自覚症状は全例で改善し、特にのぼせ、頭重の改善頻度が高かった。降圧作用については、有効12例、かなり有効7例で、無効2例であった。

●黄連解毒湯の構成生薬からみた作用機序

ストレス性高血圧モデルのラットによる検討²⁶⁾では、黄柏に最も著明な降圧作用が認められた。また、黄柏を高血圧発症前に摂取させると、このラットの高血圧の発症が阻害されたが、高血圧発症後では無効であった。

ラット胸部大動脈を用いた黄連解毒湯構成生薬の血管弛緩作用の検討²⁷⁾では、黄芩、黄連、黄柏でPE、PGF_{2α}、KClによる収縮に対して濃度依存性、内皮非依存性の弛緩作用が認められた。特に黄芩、黄連で弛緩作用が強かった。

3. 防風通聖散

出典：宣明論

構成生薬：黄芩、甘草、桔梗、石膏、白朮、大黄、荆芥、山梔子、芍薬、川芎、薄荷、防風、麻黄、連翹、生姜、滑石、芒消

使用目標：肥満、卒中体質で、便秘がち、腹部が臍を中心に膨満かつ充実している者が対象となる。

4. 柴胡加竜骨牡蛎湯

出典：傷寒論

構成生薬：柴胡、桂皮、半夏、茯苓、黄芩、大棗、人參、竜骨、牡蛎、生姜、大黄

使用目標：比較的体力が充実している者から体力中等度の者で、神経質、精神不安、不眠、焦燥感などの精神神経症状、動悸、体各所で感じる動脈拍動、季肋部の抵抗圧痛、便秘傾向が認められる場合に適応がある。メーカーにより大黄を含まない製剤がある。便秘傾向がない場合には、大黄を含まない製剤を使用する。

5. 大柴胡湯

出典：傷寒論、金匱要略

構成生薬：柴胡、半夏、芍薬、黄芩、大棗、枳実、生姜、大黄

使用目標：体力の充実したタイプに用いられる。腹部は硬く緊張しており、季肋部に抵抗圧痛が認められる。肩こり、軽い息切れ、肥満、逞しい筋骨を伴うこともある。動悸、あるいは精神神経症状は軽い。

6. 三黄瀉心湯

出典：金匱要略

構成生薬：大黄、黄連、黄芩

使用目標：黄連解毒湯と同様であるが、本方は出血症状、便秘を伴う場合に適している。

7. 桃核承気湯

出典：傷寒論

構成生薬：桃仁、桂皮、大黄、甘草、芒消

使用目標：体力は中等度以上のことが多く、逆上せ、頭痛、眩暈、不眠、不安、興奮などの精神神経症状と便秘が認められる場合に使用される。腹部には、瘀血の症候として左腸骨窩に索状の抵抗と顕著な圧痛を認める。これを少腹急結という。

8. 桂枝茯苓丸

出典：金匱要略

構成生薬：桂皮、芍薬、桃仁、茯苓、牡丹皮

使用目標：体力が中等度の者を中心に幅広く使用される。肩こり、頭痛、眩暈、逆上せなどの症状を伴う。皮膚がやや黒味を帯び、下腹部には抵抗

と圧痛が認められる。

9. 七物降下湯

出典：大塚敬節経験方

構成生薬：芍薬，当帰，黄耆，地黄，川芎，黄柏，釣藤鈎

使用目標：比較的体力が低下しており，冷え，肩こり，頭痛，頭重，耳鳴などを伴う者に投与される。胃腸虚弱には適さない。腹部では，臍傍に軽い抵抗，圧痛を認めることが多い。

10. 八味地黄丸

出典：金匱要略

構成生薬：地黄，沢瀉，茯苓，山薬，山茱萸，牡丹皮，桂皮，附子

使用目標：比較的体力の低下した者，特に老人に適することが多い。腎機能が低下して，夜間尿を伴い，下半身の脱力感，疼痛，しびれ，足底のほてり，口渇，腰痛を認めることが多い。上腹部に比較して下腹部の緊張が弱いあるいは知覚鈍麻のあることが重要な使用目標となる。これを少腹不仁という。

III 結語

高血圧，特に中等症，重症高血圧に対しては，西洋医学的治療が優先される。漢方治療は，随伴症状の改善には勿論有効である。しかし，軽症高血圧で，降圧剤の投与を必要としない生活指導の段階で漢方治療を積極的に導入して高血圧の重症化を予防することが大切と考える。

●文献

- 1) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：実地医家のための高血圧治療ガイドライン。日本高血圧学会，2001。
- 2) 厚生労働省保険医療局：平成14年度版 厚生労働白書。厚生労働省，2002。
- 3) Muratani H, et al : Current status of antihypertensive therapy for elderly patients in Japan. *Hypertens Res* 19 : 281-290, 1996.
- 4) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会：高血圧治療ガイドライン2004年版。日本高血圧学会，2004。
- 5) 菊谷豊彦：日常診療での漢方治療のすすめ方—保険漢方エキス剤の応用—。ライフ・サイエンス，1994。
- 6) 永田勝太郎，他：高血圧におけるQOLと釣藤散の効果。和漢医薬学会誌 8 : 252-253, 1991。

- 7) 永田勝太郎，他：釣藤散による高血圧の治療とQOL（人生の質的レベル）。和漢医薬学会誌 6 : 426-427, 1989。
- 8) 広瀬滋之，他：釣藤散の臨床。日東洋医誌 28 : 147-152, 1978。
- 9) 假野隆司，他：釣藤散と本態性高血圧症。和漢医薬学会誌 3 : 123-128, 1986。
- 10) 松下 哲：高血圧症。循環科学 9 : 754-757, 1989。
- 11) 古賀 攝，他：高血圧症患者の自覚症状に対するツムラ釣藤散の効果。漢方医学 15 : 95-99, 1991。
- 12) 天野和雄：釣藤散による高血圧症の治療。診療と新薬 18 : 1320-1326, 1981。
- 13) 松下 哲，他：脳血管障害後遺症，慢性脳循環不全，高血圧症の随伴症状に対する釣藤散（TJ-47）の有用性。老年医学 33 : 1333-1341, 1995。
- 14) 佐々木淳，他：本態性高血圧症に対する大柴胡湯および釣藤散の効果。臨床と研究 70 : 1965-1975, 1993。
- 15) 石井権二：釣藤散の高血圧自然発症ラット（SHR）の血圧および³H]nitrendipine結合に及ぼす影響。漢方医学 10 : 11-18, 1986。
- 16) Ishi K, et al : Pharmacological effect of Diao-Teng-San, a blended traditional Chinese herb medicine, in spontaneously hypertensive (SHR) and normotensive Wistar-Kyoto (WKY) rats. *J Med Pharm Soc WAKAN-YAKU* 4 : 107-115, 1987。
- 17) 日笠 穰，他：ヒトの脳底動脈に対する釣藤散の影響。脈管学 27 : 453-456, 1987。
- 18) Harada M, et al : Ganglion blocking effect of indole alkaloids contained Uncaria genus and Amsonia genus and related synthetic compounds on the rat superior cervical ganglion in situ. *Chem Pharm Bull* 22 : 1372-1377, 1974。
- 19) Ito Y, et al : Structure-activity relationship of yohimbine and its related analogues in blocking alpha-1 and alpha-2 adrenoreceptors : A comparative study of cardiovascular activities. *Chem Pharm Bull* 38 : 1702-1706, 1990。
- 20) 尾崎幸紘：本邦産植物カギズラおよびチョウジソウ含有インドールアルカロイドの血管拡張作用。日薬理誌 95 : 47-54, 1990。
- 21) Yano S, et al : Ca²⁺ channel blocking effects of hirsutine, an indole alkaloid from Uncaria genus, in the isolated rat aorta. *Planta Med* 57 : 403-405, 1991。
- 22) 荒川規矩男，他：TJ-15ツムラ黄連解毒湯の高血圧症随伴症状に対する二重盲検比較試験。臨床と研究 80 : 354-372, 2003。
- 23) 成味 純，他：高血圧症に対する漢方湯液（エキス剤）単独療法の時長間血圧計による評価。和漢医薬誌 11 : 282-283, 1994。
- 24) 長澤治夫：脳血管障害に対する漢方治療。Dementia 8 : 303-309, 1994。
- 25) 矢部晃作：軽症高血圧と思われる症例に対する黄連解毒湯使用経験。漢方診療 5 : 18-21, 1986。
- 26) 荒川和男，他：新高血圧モデルラットMHR その4。和漢医薬誌 3 : 368-369, 1986。
- 27) 日笠久美，他：黄連解毒湯及び各構成生薬における血管弛緩作用。和漢医薬誌 9 : 169-174, 1992。

アレルギー性鼻炎の漢方治療

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

アレルギー性鼻炎の漢方治療

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

I 緒言

アレルギー性鼻炎は鼻粘膜における花粉, ダニ, カビ, ペットの毛などによるI型アレルギー性疾患で, 発作性反復性のくしゃみ, 水性鼻漏, 鼻閉を3主徴とする¹⁾. 花粉症といった場合には, 主に花粉によるアレルギー性鼻炎とアレルギー性結膜炎, さらに咽頭炎, 喉頭炎, 皮膚炎, 花粉喘息などの症状を呈することがある. 従って, 花粉症は原因が花粉に限定される一方, 症状は鼻炎症状に限らないといえる.

原因が花粉の場合, 様々な花粉が様々な時期に飛散するため, 患者により症状出現時期が異なる. 日本では今までに50種類を超える花粉症が報告されている. 中でも重要な花粉はスギ, ヒノキなどの樹木からの花粉と, イネ科(カモガヤ, ハルガヤ)やキク科(ブタクサ)などの草の花粉である. 地域により花粉の種類はかなり異なるが, スギ花粉は北海道と沖縄を除き日本全国的に飛散する重要な花粉である. 北アメリカではブタクサ花粉症, 欧州ではイネ科花粉症がもっとも重要な花粉症と考えられている.

ヒノキ花粉とスギ花粉は, 花粉の中に共通抗原を持つことから, 両者の花粉で同様の症状を起こすことも少なくない. 実際にスギ花粉症患者の約7割がヒノキ花粉に対するIgE抗体を持っている. 逆にスギ花粉とヒノキ花粉で各々独自の抗原がアレルギーを惹起することもある. この場合, スギ花粉だけに反応する患者は少なくないが, ヒノキ花粉だけに反応する患者は非常に少ない. ヒノキ花粉はスギ花粉より遅れて飛び始め, 飛散終了時期もスギ花粉の終了時期より遅れる場合が多い. このため, スギ花粉症にヒノキ花粉症を合併すると症状が長引くことになる. スギ花粉飛散の少なくなる4月下旬頃に症状が悪化する場合はこのヒノキ花粉症を疑う必要がある. また西日本で

はヒノキ花粉の飛散数がスギ花粉飛散数を越える場合もあり, 地域により特に注意が必要である.

診断には, まず鼻炎症状(くしゃみ, 鼻水, 鼻閉)が花粉あるいはその他の抗原の吸入により生じることを確認することが必要である. その際に花粉症では花粉飛散数の増減と症状の増減を比較することが役立つ. 鼻鏡検査による鼻粘膜所見を把握することも重要である. 通年性アレルギー性鼻炎では, 下鼻甲介の蒼白, 浮腫状腫脹, 水性鼻汁が観察され, 花粉症では発赤が認められることが多い. 他の鼻疾患の鑑別にも役立つ. アレルギー性の診断には, 鼻汁好酸球検査, 血液中好酸球検査, 血液中総IgE値が参考になる. 最終的な原因物質の確認にはアレルギーの皮膚試験, アレルギーの鼻粘膜誘発試験, 特異的IgE抗体を測定することが必要である.

治療は, 抗原の除去と回避, 薬物療法, 特異的免疫療法(抗原特異的減感作療法), 手術療法に分けられる. 抗原の除去と回避は, 治療の第一歩で, 患者の病氣, 治療への理解を深め, 治療に自身が参加している意義を実感してもらう意味でも重要である. アレルギー性鼻炎に用いる薬剤は, 各種抗アレルギー薬, 抗ヒスタミン薬, ステロイド薬, 生物製剤, 漢方薬など様々である. 抗アレルギー薬は予防効果を期待されるため, 花粉症では花粉飛散前から開始, 途中で中断せずに花粉飛散が少なくなる時期まで継続されることが望ましい. 特異的免疫療法は, 薬物療法では得られない長期寛解を得る可能性のある唯一の治療である. 稀ながら重篤な全身的副作用が発生すること, 数年の継続的通院が必要なことが問題である. 手術療法の第一の目的は鼻閉の改善にある. 鼻粘膜の縮小と変調を目的としたもの(電気凝固法, レーザー手術法など), 鼻腔通気度の改善を目的としたもの(鼻甲介骨切除術, 鼻甲介粘膜切除術など), 鼻漏の改善を目的としたもの(神経切断術など)

がある。

II 漢方療法

アレルギー性鼻炎の漢方医学的病態は気逆と水毒である²⁾。くしゃみは、漢方医学的に発散性、下降性の流れを正常とする気が逆流した病態と捉えることができる。これを漢方用語で気逆という。一方、鼻粘膜は、著明な漿液性浸潤により、蒼白、浮腫状腫脹がみられる。これは漢方医学的には水の過剰による症候、すなわち水毒という病態である。さらに症例によって、下痢傾向などの漢方という寒の状態、あるいは粘膜の充血、発赤といった漢方という熱の状態を伴う。このため、漢方治療では利尿剤、理気剤を中心に投与することが多い。

1. 小青竜湯（しょうせいりゅうとう）

出典：傷寒論，金匱要略

構成生薬：半夏，麻黄，芍薬，桂皮，甘草，細辛，乾姜，五味子

使用目標：本方はアレルギー性鼻炎に対する代表的方剤である。一般には、体力中等度で、胃腸があまり虚弱でない方に用いられる。鼻閉，水性鼻汁などの鼻症状，喘鳴，咳嗽などが主目標である。腹部は比較的軟らかく，上腹部の腹直筋緊張と心下部の振水音を認めることが多い。

●小青竜湯の臨床効果に関するエビデンス

1) 通年性鼻アレルギーに対する小青竜湯の効果：二重盲検ランダム化比較試験³⁾

対象：中等度以上の鼻アレルギー症状を呈し，皮膚反応，鼻誘発試験，鼻汁中好酸球増多のうち，2項目以上陽性を示す12歳以上の患者217例。実薬群107例（男49例，女58例）対象群110例（男51例，女59例）。

方法：実薬群には小青竜湯エキスを投与した。投与期間を2週間とした。投与前後で自覚症状，他覚所見を比較し，最終全般改善度，症状別改善度，有用度を判定した。

成績：完全採用症例数は186例（実薬群92例，対象群94例）。実薬群での最終全般改善度は，著明改善12.0%，中等度改善32.6%，対象群では，著明改善5.3%，中等度改善12.8%で，実薬群が有意に優れていた（ $p<0.001$ ）。症状別改善度では，

実薬群が以下の項目で有意に優れていた。くしゃみ発作（ $p<0.001$ ），鼻汁（ $p=0.008$ ），鼻閉（ $p=0.001$ ）。有用度採用症例（189例）のうち，有用率は実薬群で46.2%，対象群で22.9%と実薬群で有意に優れていた（ $p<0.001$ ）。

2) 花粉症に対する小青竜湯と茶甘姜味辛夏仁湯（りょうかんきょうみしんげにんとう）の効果：ランダム化比較試験⁴⁾

対象：花粉症と診断された初診患者30例。

方法：茶甘姜味辛夏仁湯投与群（I群）15例（男8例，女7例），小青竜湯投与群（II群）15例（男6例，女9例）とした。来院順にI，II群に振り分けた。患者背景に両群間で差を認めなかった。両群ともエキス製剤を6週間投与し，投与前後での自覚症状と他覚所見から，最終全般改善度，症状別改善度，有用度を判定した。

成績：最終全般改善度は，I群で著明改善20%，中等度改善20%，軽度改善26.7%，II群で著明改善20%，中等度改善26.7%，軽度改善33.3%であった。両群間に有意差を認めなかった。症状別改善度では，くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の各症状全てにおいて，両群間に改善度の有意差を認めなかった。有用度においても，有用以上の率がI群33.3%，II群46.7%で，両群間に有意差を認めなかった。

3) その他

ハウスダストによる鼻アレルギーと診断され，特異的減感作の効果が認められなかった症例29例に対し，小青竜湯を投与した検討⁵⁾では，自覚症状が改善したものは72.4%，他覚所見が改善したものは48.3%であった。RIST値の有意な低下，血中ヒスタミンの有意な抑制，血漿サイクリックAMPの有意な上昇が観察された。

スギ花粉に対する小青竜湯の季節前投与による予防効果の検討⁶⁾がなされている。鼻症状の抑制効果をケトチフェンと比較した。小青竜湯群15例，ケトチフェン群14例に対して花粉飛散2週間前から各薬剤を投与した。症状全般に対する中等度以上の改善率は，小青竜湯群で66.7%，ケトチフェン群では64.3%であった。鼻アレルギー日記による症状別効果判定も，くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉の各症状に対する小青竜湯の効果はケトチフェンと同等であった。スギ花粉症に対する小青竜湯の季節前投与は予防的治療として有用と考えら

れた。

●小青竜湯の作用機序

ラット抗DNP-As.IgE 抗体を含む血清を用いて48時間 homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) 反応系において小青竜湯の効果を検討した研究は数多い^{7~11)}。いずれの報告でも、小青竜湯を経口投与したラットではPCA反応が抑制された。

感作による鼻アレルギーモデルラットにおける抗原誘発時の鼻粘膜血管透過性に関する検討¹²⁾では、小青竜湯を14日間投与すると、血管透過性が約50%減少することが判明した。アラキドン酸カスケードの中でホスホリパーゼA₂から5-HPETE, 5-HETE を経てロイコトリエン系などに至る経路に作用している可能性が示唆された。

好酸球に対する作用の検討¹³⁾では、抗体感作好塩基球に小青竜湯を添加すると脱顆粒およびヒスタミンの遊離が著明に抑制された。小青竜湯は、濃度依存性に炎症組織において対応する起炎物質を不活化するアリルスルファターゼを遊離し、アレルギー反応を抑制する作用をもつことが解明された。

鼻腺細胞の刺激分泌応答の細胞モデルを用いた検討¹⁴⁾がある。小青竜湯はモルモット鼻腺細胞のアセチルコリンの反応を有意に抑制することが判明し、鼻汁分泌の抑制作用が*in vitro*の実験系で証明された。

ラットを卵白アルブミンと百日咳ワクチンで感作し、2週間後の腹腔肥満細胞を用いて、カルシウムイオンの取り込みと培養液中への各種化学伝達物質の遊離に関する検討¹⁵⁾がなされている。小青竜湯は、肥満細胞へのカルシウムイオンの取り込みを抑制することにより、各種化学伝達物質の遊離も抑制することが示唆された。ヒスタミン遊離刺激にDNP-As を抗原とした抗原抗体反応と compound 48/80 を用いた検討¹⁶⁾では、小青竜湯はラット肥満細胞からのヒスタミン遊離を濃度依存的に抑制した。

2. 麻黄附子細辛湯（まおうぶしさいしんとう）

出典：傷寒論

構成生薬：麻黄，附子，細辛

使用目標：本方は感冒で体力低下，悪寒，無気力，微熱などを目標に用いられる。通常，悪寒は激しく，鼻汁，痰は水様性である。本方をアレルギー性鼻炎に用いる場合には，冷え症，体力低下，激しい水様鼻漏などが目標となる。胃腸虚弱傾向のものには，本方を用いない方がよい。

●麻黄附子細辛湯の臨床効果に関するエビデンス

1) 鼻アレルギーに対する麻黄附子細辛湯の効果：多施設症例集積研究¹⁷⁾

対象：中等度以上の典型的な鼻アレルギー症状を有し，皮膚反応，RAST，鼻誘発反応，鼻汁中好酸球数のうち，2項目以上陽性を示す15歳以上の61例。男性29例，女性32例。

方法：麻黄附子細辛湯エキスを4週間投与し，投与前後での自覚症状，他覚所見から，最終全般改善度，症状別改善度，有用度を判定した。

成績：判定採用症例は4週時来院しなかった8例を除く53例であった。最終全般改善度は，著効18.9%，有効35.8%，やや有効34.0%，無効9.4%で，有効以上は54.7%であった。症状別改善度では，くしゃみ，鼻汁，鼻閉，味覚障害および日常生活障害度において，改善以上は各々，69.2，64.2，73.6，68.0および65.0%であった。全般有効度，概括安全度などから総合的に判定した有用度は，きわめて有用23.0%，有用37.7%，やや有用32.8%，有用でない6.6%で，有用以上の率は60.7%であった。

2) その他

鵜飼ら¹⁸⁾は，通年性アレルギー性鼻炎患者21例を対象に4週間経口投与した。全般有効度は，投与2週目で有効以上35.0%，やや有効以上60.0%，4週目で有効以上57.9%，やや有効以上68.4%であった。自覚所見は，くしゃみ発作，鼻汁，鼻誘発試験および鼻汁中好酸球数検査で投与後4週目に有意な改善が認められた。副作用では2例で皮疹が認められた。

中井ら¹⁹⁾は，通年性アレルギー性鼻炎患者74例を対象に症状改善度を検討した。4週目において全般有効度で有効と判定された症例は76.7%であった。くしゃみ・鼻汁型，くしゃみ・鼻閉型，鼻閉型の3病型で有効率をみると，有効以上の率は各々61.1%，90.0%，85.7%であった。本剤の

効果は投与後2週より現れるが、より高い効果を得るためには4週以上の投与が望ましいと考えられた。

大橋ら²⁰⁾は、特異的減感作療法あるいは抗アレルギー剤などの使用によっても鼻閉症状の改善を認めなかった通年性アレルギー性鼻炎患者33例を対象とした。全般有効度は有効以上が本剤投与後2週目では77.4%、4週目では84.8%であった。鼻閉症状の改善以上の効果は、2週目では77.4%、4週目では81.8%であった。

伊藤ら²¹⁾は、スギ花粉症患者57例を対象に、花粉飛散前から予防投与を行い、スギ花粉飛散初期、飛散後2、4週目の症状の推移と重症度を観察し、予防効果を検討した。中等度以上の有効率は、飛散初期で100%、飛散後2週目で55.1%、飛散後4週目で65.2%であった。重症度の推移については、軽症以下の症例が初期93.2%、2週目44.9%、4週目50.0%で、このうち16例は本試験期間中を通して重症度が軽症以下で経過した。これらの成績は麻黄附子細辛湯の予防投与の有効性を示唆するものであった。

●麻黄附子細辛湯の作用機序

能動的感作モルモットの実験的アレルギー性鼻炎に及ぼす影響に関する検討²²⁾がある。感作および反応惹起には、ブタ回虫抽出物によるDNP-Asを腹腔内投与して能動的に感作させた。これに超音波ネブライザーを用いて抗原を導入することにより追加感作した。Seven-day PCAを行った。麻黄附子細辛湯の18日間連続投与は、用量依存的にヒスタミン点鼻に対する鼻粘膜過敏性閾値を上昇させた。鼻粘膜からの抗原誘発による色素漏出に対し、また鼻腔抵抗の上昇に対しても、ほぼ用量依存的に強い抑制を示した。

IgE抗体～抗原反応およびcompound 48/80によるラット肥満細胞からのヒスタミン遊離に対する麻黄附子細辛湯の効果に関する報告²³⁾がある。ラットに経口投与し、投与後2、3、6、12、18、24時間で検討した。麻黄附子細辛湯エキス原本の上清液でラット肥満細胞をincubationするとDNP-Asおよびcompound 48/80の刺激に対し、ヒスタミン遊離は濃度依存的に抑制された。また、*exo vivo*の系においても同様の抑制が認められた。

●麻黄附子細辛湯の構成生薬からみた作用機序

麻黄附子細辛湯、その構成生薬エキス、ephedrineのラット48時間PCAおよびヒスタミン、セロトニンによる皮内反応に及ぼす影響について検討^{24~26)}されている。麻黄附子細辛湯の反応惹起1時間前の経口投与は、PCAを用量依存的に抑制もしくは抑制する傾向を示した。一方、本方剤の反応惹起1時間前の経口投与はヒスタミンによる皮内反応を有意に抑制し、セロトニンによる反応に対しても弱い抑制を示した。麻黄附子細辛湯の構成生薬では、麻黄のみがPCAを有意に抑制し、その抑制の大部分はl-ephedrineによることが示唆された。しかし、l-ephedrineはヒスタミンによる皮内反応に対して若干の抑制傾向を示すにとどまった。さらに、麻黄中の未知成分による抑制作用の可能性も強く示唆されてきている²⁷⁾。

3. 苓甘姜味辛夏仁湯（りょうかんきょうみしんげにんとう）

出典：金匱要略

構成生薬：茯苓、甘草、乾姜、五味子、細辛、半夏、杏仁

使用目標：本方は体力やや低下、顔色不良、冷え症、胃腸虚弱傾向のものに用いられる。喘鳴、咳嗽、水様鼻汁が投与目標となる。腹部には振水音、大動脈拍動亢進が認められる。浮腫、尿量減少を認めることもある。本方をアレルギー性鼻炎に応用する場合には、小青竜湯に比較して体力低下、冷え症、胃腸虚弱傾向が顕著である。本方の投与による胃腸障害の危険性は低い。

●苓甘姜味辛夏仁湯の臨床効果に関するエビデンス

鼻アレルギーに対する苓甘姜味辛夏仁湯の効果：症例集積研究²⁸⁾

対象：鼻アレルギー症状を有する22例。男性11例、女性11例。

方法：苓甘姜味辛夏仁湯エキスを2週間投与し、投与前後での自覚症状と他覚所見から、全般改善度、症状別改善度、鼻粘膜色調別改善度を判定した。

成績：全般改善度では、著明改善9%、中等度改

善18%，軽度改善50%，無効23%で，悪化はみられなかった．症状別改善度では，くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉，味覚異常および日常生活障害度において改善以上は，各々72，58，14および53%であった．鼻粘膜色調改善度では，軽度改善以上が蒼白で67%，薄赤で90%，赤で67%に認められた．著明改善は薄赤にのみ認められた．

● 苓甘姜味辛夏仁湯の作用機序

マウス，ラットを用いた検討²⁹⁾によると，苓甘姜味辛夏仁湯によりアレルギー性くしゃみ回数の有意な減少，ヒスタミン，セロトニンなどの化学伝達物質による炎症反応の有意な抑制，鼻ヒスタミン過敏性亢進の有意な抑制が認められた．しかし，抗原抗体反応によるヒスタミン遊離の抑制作用は認められなかった．

4. 葛根湯加川芎辛夷（かつこんとうかせんきゅうしんい）

出典：本朝経験

構成生薬：葛根，大棗，麻黄，甘草，桂皮，芍薬，川芎，生姜，辛夷

使用目標：本方は葛根湯に川芎，辛夷を加えた方剤である．体力中等度あるいはそれ以上で，鼻閉，鼻漏，後鼻漏が特に慢性化した場合に用いられる．本方をアレルギー性鼻炎に応用する場合には，水様鼻汁，くしゃみなどの症状より鼻閉が特に顕著であるものに適している．

5. 葛根湯（かつこんとう）

出典：傷寒論，金匱要略

構成生薬：葛根，大棗，麻黄，甘草，桂皮，芍薬，生姜

使用目標：本方は体力中等度以上で，感冒など悪寒，発熱，頭痛，項背部のこわばりのある場合に用いられる．アレルギー性鼻炎にも本方は応用される．小青竜湯と比較し，水様鼻汁は激しくなく，腹部に振水音が聴取されない．

6. 麦門冬湯（ばくもんどうとう）

出典：金匱要略

構成生薬：麦門冬，半夏，大棗，甘草，人参，粳米

使用目標：本方は体力中等度あるいはやや低下し

たものの激しい咳嗽に対して用いられる．この際，発作性咳嗽と顔面紅潮が特徴である．咽喉の乾燥感，違和感を伴う．通常の適応は，咳嗽を伴う諸疾患であるが，アレルギー性鼻炎の特にくしゃみにも効果がある．

7. 越婢加朮湯（えっぴかじゅつとう）

出典：金匱要略

構成生薬：石膏，麻黄，蒼朮，大棗，甘草，生姜
使用目標：本方は体力中等度以上のもので，暑がり，多汗傾向，口渴などの症状を目標に用いられる．その他，浮腫，尿量減少，喘鳴，咳嗽，四肢関節腫脹および疼痛などが目標になることもある．本方をアレルギー性鼻炎に応用する場合には，体力中等度以上，口渴，暑がり，多汗傾向を目標にする．小青竜湯と比較し，体力が充実している．

III 結語

アレルギー性鼻炎に対して，漢方薬は発症した症状の改善，さらに花粉症の場合には花粉飛散前からの予防投与の有効性が示されている．漢方薬には抗ヒスタミン剤服用による眠気あるいは倦怠感がないこと，その他の副作用発現率も極めて低いことから，アレルギー性鼻炎の初期治療として積極的に導入されることが期待される．本症の重症度によっては，漢方治療単独では対処しえないこともある．この場合は，西洋医学的治療を併用していくことになるが，漢方治療と西洋医学的治療の併用に特別な禁忌はない．

● 文 献

- 1) 厚生労働省21世紀型医療開拓推進研究事業〔EBM分野〕アレルギー性鼻炎ガイドライン班編：鼻アレルギー診療ガイドライン．ライフ・サイエンス，2002．
- 2) 菊谷豊彦：日常診療での漢方治療のすすめ方—保険漢方エキス剤の応用—．ライフ・サイエンス，1994．
- 3) 馬場駿吉，他：小青竜湯の通年性鼻アレルギーに対する効果—二重盲検比較試験．耳鼻咽喉科臨床 88：389-405，1995．
- 4) 森 壽生，他：春季アレルギー性鼻炎（花粉症）に対する小青竜湯と苓甘姜味辛夏仁湯の臨床効果．Therap Res 17：371-376，1996．
- 5) 古内一郎，他：通年性アレルギー性鼻炎に対する小青竜湯の臨床効果の検討．アレルギーの臨床 7：46-57，1987．
- 6) 大屋靖彦：スギ花粉症に対する小青竜湯の季節前投与の有効性について．漢方診療 10：42-48，1991．

- 7) 梁 哲宗, 他: 小青竜湯による気管支喘息治療の検討. Proc Symp WAKAN-YAKU 12: 59-64, 1979.
- 8) 栗原生英, 他: アトピー型の気管支喘息に対する小青竜湯の効果についての臨床的検討. アレルギーの臨床 74: 62-64, 1987.
- 9) 河合 満, 他: 気管支炎に対するツムラ小青竜湯の臨床効果. Therap Res 12: 203-211, 1991.
- 10) 矢船明史, 他: 小青竜湯投与後の血中エフェドリン動態, 健康被験者における解析. 日本東洋医学雑誌 43: 275-283, 1992.
- 11) Minematsu S, et al: Single oral dose toxicity study of TSUMURA Sho-seiryu-to (TJ-19) in rats. Oyo Yakuri/Pharmacometrics 43: 15-17, 1992.
- 12) 大山 勝, 他: 鼻副鼻腔粘膜病変における小青竜湯の抗炎症・抗アレルギー作用の検討. 漢方と免疫アレルギー 2: 81-92, 1988.
- 13) 竹内良夫, 他: 好塩基球, 好酸球に対する小青竜湯の薬理効果. 和漢医薬学会誌 3: 294-295, 1986.
- 14) 池田勝久, 他: 鼻腺細胞の刺激分泌応答に対する小青竜湯の影響. 漢方医学 17: 343-345, 1993.
- 15) 西澤芳男: 小青竜湯の抗アレルギー作用の検討. アレルギー 39: 248, 1990.
- 16) 松本達始, 他: 小青竜湯エキスのラット肥満細胞からのヒスタミン遊離及び脱顆粒抑制作用. 耳展 34 suppl 4: 289s-293s, 1991.
- 17) 伊藤博隆, 他: 鼻アレルギーに対する麻黄附子細辛湯の薬効評価—鼻閉症状の臨床効果について. 耳鼻咽喉科臨床 52 suppl: 107s-118s, 1991.
- 18) 鶴飼幸太郎, 他: 通年性鼻アレルギーに対する漢方製剤の検討. 耳鼻臨床 83: 155-165, 1990.
- 19) 中井義明, 他: 鼻アレルギーに対する麻黄附子細辛湯の臨床効果の検討. 耳展 33 suppl 5: 655s-673s, 1990.
- 20) 大橋淑宏, 他: 鼻アレルギーに対する麻黄附子細辛湯の効果. 耳鼻臨床 85: 1845-1853, 1992.
- 21) 伊藤博隆, 他: スギ花粉症に対する予防的薬物療法の研究—とくに麻黄附子細辛湯について—. 耳鼻臨床 52 suppl: 89s-106s, 1991.
- 22) 石田正直, 他: モルモット実験のアレルギー性鼻炎に及ぼす麻黄附子細辛湯エキスの影響. 耳展 35: 437-445, 1992.
- 23) 松本達始, 他: 麻黄附子細辛湯・小柴胡湯の経口投与によるラット肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用. 和漢医薬学会雑誌 12: 398-399, 1995.
- 24) 柴田浩樹, 他: ラット48hr homologous passive cutaneous anaphylaxis (PCA) に及ぼす麻黄附子細辛湯および構成生薬成分の影響. アレルギー 44: 1167-1175, 1995.
- 25) 柴田忠良, 他: 麻黄附子細辛湯エキスおよびその構成生薬の肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用. 和漢医薬学会雑誌 6: 288-289, 1989.
- 26) 柴田忠良, 他: 麻黄附子細辛湯エキスおよびその構成生薬の肥満細胞からのヒスタミン遊離抑制作用 (2)—麻黄エキスについて—. 和漢医薬学会雑誌 7: 318-319, 1990.
- 27) 柴田浩樹, 他: 実験的炎症モデルに及ぼす麻黄附子細辛湯の影響. 和漢医薬学会雑誌 14: 454-455, 1997.
- 28) 前田稔彦, 他: 鼻アレルギーに対する苓甘姜味辛夏仁湯の臨床効果. 耳鼻咽喉科臨床 92 suppl: 43-46, 1997.
- 29) 坂口 理, 他: 苓甘姜味辛夏仁湯の薬理学的特徴. 漢方と免疫アレルギー 16: 29-35, 2002.

不眠症の漢方治療

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

不眠症の漢方治療

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲, 渡辺賢治

I 緒言

不眠症は、睡眠の質あるいは量が不十分な状態が長時間持続しているものと定義される¹⁾。具体的には、不眠が少なくとも週2日以上出現し、かつ1カ月以上持続するもので、自身が苦痛を感じる、あるいは社会生活に支障が生じる場合をいう。不眠症は睡眠障害の1つに分類され、多くは心因性あるいは習慣性の非器質性不眠症である。すなわち、ある誘因により発症した不眠状態に対して、不安感と緊張が増強して不眠症状が悪化し、繰り返されるものである。寝室に入る、歯磨き、消灯などの睡眠に関連する行動に対して条件づけされた覚醒状態が形成されることもある。症状に応じて4種類に分けられ、各々に対して治療薬が選択される。

睡眠障害の分類が確定的なものではないため、睡眠障害に属する不眠症も的確な分類がなされていない。睡眠障害国際分類 (ICSD)²⁾は睡眠障害を睡眠変調症、睡眠時随伴症、内科精神科的障害と睡眠障害、その他に分類している。一方、疾病及び関連保健問題の国際統計分類第10回修正 (ICD-10)¹⁾では、大きく器質性、非器質性に分類している。今後、ICSDあるいはICD-10の分類が整理されるであろうが、現在では原因に基づく分類、すなわち、うつ病などの精神疾患、高血圧、動脈硬化、脳炎などの身体疾患、アルコールなどの薬物、その他の物質が原因となるもの(器質性)と、原因が明確でない原発性(非器質性)、その他に騒音などの環境要因によるものに分類するのが妥当と思われる。

不眠症の症状別には、入眠障害、中途覚醒、熟眠障害、早期覚醒に4分類される。入眠障害は入眠まで2時間以上を要するもの、中途覚醒は入眠した後2回以上途中で覚醒するもの、熟眠障害は起床時にぐっすり眠った感覚がないもの、早期

覚醒は本人の希望する起床時間より2時間以上早く覚醒し、その後入眠できないものをさす。

治療には、不眠に対する不安・緊張を緩和するためのカウンセリング、睡眠習慣に関する生活指導の他、薬物療法がある。薬剤としては抗不安薬、睡眠剤などがある。睡眠剤は、血中半減期によって、超短時間型、短時間型、中時間型、長時間型に分類されており、症状に応じて適切なものが投与されることが望ましい。すなわち、入眠障害には超短時間型あるいは短時間型が、中途覚醒には中時間型が、熟眠障害、早期覚醒には長時間型が用いられる。また、当然ながら基礎疾患に対する治療は重要である。漢方治療は不眠を目標にするが、その根底にあるストレスや不安などの要因を重視しながら全身状態の改善を目標にする。

II 漢方療法

漢方治療の対象は、主として、精神疾患、内科疾患に伴う不眠症、心因性あるいは習慣性の非器質性不眠症である。西洋薬の睡眠剤と比較し、漢方薬は遅効性、習慣性がない、副作用が少ない、基礎疾患の治療を兼ねる、ということが特徴として挙げられる³⁾。そして、方剤は種々の精神・身体症状を踏まえた漢方医学的証により決定される。このような漢方治療の特徴と患者の症状あるいは希望を考慮して治療計画を立てることが大切である。

1. 酸棗仁湯(さんそうにんとう)

出典：金匱要略

構成生薬：酸棗仁、茯苓、川芎、知母、甘草

使用目標：本方は体力が低下して、心身が疲労して眠ることができない場合に用いられる。めまい、精神不安、神経過敏を伴うことがある。胃腸虚弱な例では、下痢をきたすことがある。嗜眠、多夢、盗汗にも使用される。酸棗仁は、不眠に対しては

炙って、嗜眠に対しては生で用いられる。

●酸棗仁湯の臨床効果に関するエビデンス

不眠症に対する酸棗仁湯の効果：多施設症例集積研究⁴⁾

対象：20歳以上で、メジャートランキライザーを併用していない不眠症患者31例（男11例，女20例）。年齢は22から72歳で，平均51.5歳。

方法：酸棗仁湯エキスを4週間投与した。寝つき，途中覚醒，熟眠感，夢，覚醒時間，覚醒時の気分，日中の気分に関する睡眠状況について，2週間後，4週間後に調査した。全般改善度を，著明改善，中等度改善，軽度改善，不変，悪化の5段階で評価した。

成績：4週間後の全般改善度は，著明改善1例（3.2%），中等度改善7例（22.6%），軽度改善12例（38.7%），不変8例（25.8%），悪化3例（9.7%）であった。軽度改善以上が20例で，64.5%であった。睡眠状況のうち酸棗仁湯の投与前後で有意に改善が認められた項目は，寝つき，途中覚醒，熟眠感，覚醒時の気分，日中の気分であった。副作用は2例（6.5%）に認められた。いずれも胃部不快感，嘔気などの消化器症状であった。なお症例数が少ないが，睡眠障害の原因別にみると，改善度は器質性不眠，神経性不眠，うつ性不眠の順で良好であった。また，睡眠障害の程度でみると軽症例で改善度が良好であった。

2. 帰脾湯（きひとう）

出典：濟生方

構成生薬：黄耆，人參，白朮，茯苓，遠志，大棗，当歸，甘草，生姜，木香，酸棗仁，竜眼肉

使用目標：本方は胃腸の弱い虚弱体質の人が顔色不良，精神不安，心悸亢進，健忘，不眠を訴える場合に用いられる。出血傾向，発熱，盗汗，食欲不振を伴うこともある。

3. 加味帰脾湯（かみきひとう）

出典：濟世全書

構成生薬：黄耆，人參，白朮，茯苓，遠志，大棗，当歸，甘草，生姜，木香，酸棗仁，竜眼肉，柴胡，山梔子

使用目標：本方は帰脾湯に柴胡，山梔子を加えたものである。帰脾湯の使用目標に加えて，微熱，

熱感，心煩，季肋部の抵抗・圧痛（胸脇苦満）を認める場合に用いられる。

●加味帰脾湯の臨床効果に関するエビデンス

1) 不眠症に対する加味帰脾湯の効果：症例集積研究⁵⁾

対象：不眠症を有する59例。男性34例，女性25例。年齢15から80歳，平均53.1歳。睡眠障害の原因としては，うつ病31例，神経症18例，アルコール依存症3例，老人痴呆2例，器質性精神病，統合失調症，精神遅滞，心因性，覚醒剤後遺症，各1例であった。

方法：加味帰脾湯エキスを2週間以上投与し，投与前，投与後毎週，および投与終了時に，睡眠に関する項目（寝つき，熟眠感，中途覚醒，夢，早期覚醒，睡眠時間，覚醒時の気分，覚醒時の身体症状），その他の身体症状（抑うつ気分，意欲低下，不安，焦燥感，希死念慮，食思不振）の重症度，改善度を評価した。改善度を著明改善，改善，やや改善，不変，悪化の5段階に分類した。

成績：最終全般改善度では，著明改善13例（22.0%），改善19例（32.2%），やや改善16例（27.1%），不変9例（15.3%），悪化2例（3.4%）であった。睡眠に関する項目で改善度が良好であったものは，寝つき，熟眠感，中途覚醒，覚醒時の気分であった。睡眠以外の症状に関する改善度が良好であったものは，不安，焦燥感，意欲低下，抑うつ気分であった。睡眠障害の原因疾患別の症状改善度に関しては，神経症では改善以上が70.2%，うつ病では改善以上が46.7%であった。睡眠障害の型別の改善度に関しては，入眠困難で改善率が高かった。重症度別改善度では，改善以上を示した改善率は重症が44.4%，72.3%と高かった。総合的に判断した有用度では，極めて有用12例（20.3%），有用20例（33.9%），やや有用16例（27.1%），有用でない9例（15.3%），好ましくない2例（3.4%）であった。

2) その他

木村ら⁶⁾は，胃潰瘍，肝硬変，慢性肝炎などの消化器疾患で，不眠・精神不安を示す患者45例（平均年齢66.7歳）に対して加味帰脾湯を投与し，有効率は52.4%であった。大原ら⁷⁾は，精神神経科疾患患者19例（平均年齢53.4歳）に対し加味帰脾湯を投与した。基礎疾患の内訳はうつ病7例，

神経症5例，アルコール依存症3例である。睡眠障害の改善度は，改善以上は63.1%，やや改善以上が78.9%であった。川口⁹⁾は，加味帰脾湯とベンゾジアゼピン系睡眠薬とについて臨床効果を比較した。加味帰脾湯はベンゾジアゼピン系睡眠薬に比し，睡眠改善度では劣るものの，副作用をきたさず，熟眠感および中途覚醒に対して高い効果を示した。斉藤ら⁹⁾は，40歳以上の神経症および単極性うつ病患者112例に加味帰脾湯を投与した。睡眠障害では熟眠感，中途覚醒，入眠障害に，精神症候では不安，苦悶，焦燥，緊張に対して改善を示した。

●加味帰脾湯の作用機序

栗原ら¹⁰⁾は，改良型高架式十字迷路を用いて，ベンゾジアゼピン系抗不安薬（ベンゾジアゼピン受容体アゴニスト）のdiazepamとの相互作用を検討した。Diazepamの単独投与では用量依存的に抗不安作用を示し，その効果は加味帰脾湯の前投与で増強された。一方，ベンゾジアゼピン受容体アンタゴニストのflumazenilはdiazepamあるいは加味帰脾湯の効果を減弱した。これは，加味帰脾湯は抗不安作用を有し，効果発現にはベンゾジアゼピン受容体が関与することを示唆する。

江頭ら¹¹⁾は，加味帰脾湯が老齢ラット脳のムスカリン受容体数を増加させ，アセチルコリン合成酵素活性を上昇させることから，コリン作動性神経系を賦活させる可能性を報告した。また，実験的脳虚血に伴う脳内モノアミンに及ぼす影響を検討し，低下したノルアドレナリンおよびセロトニン作動性神経系も亢進する可能性を示した¹²⁾。

Ishiharaら¹³⁾は，ドーパミンD₁受容体，セロトニン5-HT_{2A}受容体に対する影響を検討し，老齢ラットでは加味帰脾湯の長期投与で，大脳皮質，海馬でドーパミンD₁受容体が減少すること，若年ラットでは黒質線条体ではセロトニン5-HT_{2A}受容体が減少することを報告した。また，Hayashiら¹⁴⁾は，ムスカリン性アセチルコリン受容体およびNMDA受容体が加味帰脾湯投与により変動することを報告した。Yamadaら¹⁵⁾は，ラット脳のGABA_A受容体，ベンゾジアゼピン受容体への影響を検討した。老齢ラットでGABA_A受容体は減少していたが，ベンゾジアゼピン受容体は変化していなかった。これに加味帰脾湯を長期

投与するとベンゾジアゼピン受容体は増加し，GABA_A受容体が減少傾向を示した。

4. 抑肝散（よくかんさん）

出典：保嬰撮要

構成生薬：蒼朮，茯苓，川芎，当帰，柴胡，甘草，釣藤鈎

使用目標：特に虚弱が著しい場合を除いて幅広く用いられる。目標は神経過敏，不眠，興奮，多怒，焦燥などの神経興奮状態である。顔面・眼瞼・四肢のけいれんを伴うことがある。

5. 抑肝散加陳皮半夏（よくかんさんかちんぴはんげ）

出典：本朝経験方

構成生薬：蒼朮，茯苓，川芎，当帰，柴胡，甘草，釣藤鈎，陳皮，半夏

使用目標：本方は抑肝散に陳皮，半夏が追加配合されたものである。抑肝散の使用目標に加え，胃腸症状が認められる場合に用いられる。左腹直筋緊張，腹部大動脈拍動亢進が認められることがある。

●抑肝散加陳皮半夏の臨床効果に関するエビデンス

高橋¹⁶⁾は，徘徊と興奮，不眠，喘息，頭痛，振戦のある入院患者24例を対象に抑肝散加陳皮半夏を投与した。著効，有効例は24例中16例であった。使用目標を1) 高齢，2) 腹部軟弱，腹部大動脈の拍動鈍知，3) 症状発現が精神的ストレスに関係するの3点としたところ，使用条件を満たしたものは18例であった。15例（83%）に効果がみられ，特に不眠に使用した5例は全例有効以上であった。

6. 柴胡加竜骨牡蛎湯（さいこかりゅうこつぼれいとう）

出典：傷寒論

構成生薬：柴胡，半夏，桂皮，茯苓，黄芩，大棗，人參，牡蛎，竜骨，生姜

使用目標：本方は体力中等度あるいはそれ以上のものの精神不安，不眠，動悸，焦燥などの精神神経症状に対して用いられる。腹部所見として，腹部充実，季肋部の抵抗・圧痛（胸脇苦満），腹部

大動脈拍動亢進などが認められる。

●柴胡加竜骨牡蛎湯の臨床効果に関するエビデンス

更井¹⁷⁾は、神経症32例を対象に柴胡加竜骨牡蛎湯を投与した。全般改善度は著明改善6例(18.8%)、中等度改善6例(18.8%)、軽度改善14例(43.8%)、不変4例(12.5%)、悪化2例(6.3%)であった。また、不安では79.3%、不眠では79.2%、不機嫌では76.9%、焦燥では73.3%、緊張では72.4%、易疲労感では66.7%が比較的良い改善率を示した。

石崎ら¹⁸⁾は、思春期および青年期の自閉症12例を対象に検討した。主訴となった問題行動・症状の改善は6例、不眠改善は4例、てんかん波消失は1例であった。総合判定では、有効6例、やや有効2例、無効4例であった。

7. 桂枝加竜骨牡蛎湯 (けいしかりゅうこつぱれいとう)

出典：金匱要略

構成生薬：桂皮、芍薬、大棗、牡蛎、竜骨、甘草、生姜

使用目標：本方は体力低下傾向のもので、顔色不良、神経過敏、精神不安などの症状を目標に用いられる。その他、易疲労性、盗汗、四肢冷感、不眠、陰萎などが目標になることもある。腹力は低下しており、臍傍で大動脈拍動亢進が認められる。

8. 竹筴温胆湯 (ちくじょうたんとう)

出典：万病回春

構成生薬：半夏、柴胡、麦門冬、茯苓、桔梗、枳実、香附子、陳皮、黄連、甘草、生姜、人参、竹筴

使用目標：一般に体力が低下したもので、気管支炎、上気道炎などによる不眠の他、精神不安、心悸亢進、神経過敏による不眠も適応となる。

9. 三黄瀉心湯 (さんおうしゃしんとう)

出典：金匱要略

構成生薬：黄連、黄芩、大黄

使用目標：本方は比較的体力のあるものの上衝、顔面紅潮、焦燥などの精神神経症状を呈する場合に用いられる。不安、不眠、頭痛、耳鳴、便秘、

鼻出血、下血などを伴うことがある。

10. 黄連解毒湯 (おうれんげどくとう)

出典：黄連、黄芩、黄柏、山梔子

構成生薬：外台秘要

使用目標：本方は比較的体力のあるものの上衝、顔面紅潮、頭痛、不安、不眠、焦燥、心悸亢進と出血傾向などを認める場合に用いられる。腹部所見として、全体の充実、前胸部から心窩部にかけて苦しく煩わしい感じ、心窩部の抵抗・圧痛がある。

11. 四逆散 (しぎゃくさん)

出典：傷寒論

構成生薬：柴胡、芍薬、枳実、甘草

使用目標：本方は体力中等度で胆道疾患、胃疾患に用いられることが多い。不安、不眠などの精神神経症状を呈する場合がある。腹部所見として、心窩部の膨満感、腹直筋緊張が認められる。

12. 柴胡桂枝乾姜湯 (さいこけいしかんきょうとう)

出典：傷寒論、金匱要略

構成生薬：柴胡、黄芩、栝楼根、桂皮、牡蛎、甘草、乾姜

使用目標：本方は体力が低下したもので、顔色不良、微熱、熱感、食思不振、口中の乾燥、頭部の発汗、盗汗、動悸、息切れ、不眠などを認める場合に用いられる。腹部所見として、腹力低下、大動脈拍動亢進、季肋部の苦満感、抵抗・圧痛(胸脇苦満)が認められる。

13. 三物黄芩湯 (さんもつおうごんとう)

出典：金匱要略

構成生薬：地黄、黄芩、苦参

使用目標：本方は体力中等度以上のもので、手掌、足趾の熱感、発赤を目標に投与される。口渴、不眠、頭痛などを伴うことが多い。胃腸虚弱のものに投与すると下痢、食欲不振、胃障害をきたすことがある。

III 結語

漢方医学の重要な概念の一つに「心身一如」というのがあるが、身体の不調と精神状態は密接に

関係していると考える。そのような視点で不眠を捉えることが重要である。

また、漢方治療は基礎疾患の治療を兼ねるため、現代医学的治療にみられる多剤併用療法の弊害を回避しやすい。例えば、うつ病に伴う不眠に対して、現代医学的治療は各種の抗うつ薬、抗不安薬、睡眠薬を併用し、その副作用を軽減するための薬剤がさらに必要になる場合があるが、漢方治療では1種類の漢方薬で対応が可能なることもある。これにより、患者の内服薬の薬量が減少し、医療費も削減される。漢方治療の適応を十分に把握した上で漢方薬を用いることは、患者の治療に対する苦痛を軽減するとともに、医療経済面においても貢献すると期待される。

●文 献

- 1) WHO : International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems (The) ICD-10 Second Edition. WHO, Geneva, 2004.
- 2) Diagnostic classification of Steering Committee, Thorpy MJ, Chairman : International classification of sleep disorders : Diagnostic and coding manual. American Sleep Disorders Association, Rochester, 1990.
- 3) 菊谷豊彦 : 日常診療での漢方治療のすすめ方—保険漢方エキス剤の応用—. ライフ・サイエンス 1994.
- 4) 筒井末春, 他 : 不眠症に対する酸棗仁湯の効果. 医学と薬学 16 : 185-192, 1986.
- 5) 大原健士郎, 他 : 不眠症に対するツムラ加味帰脾湯 (TJ-137) の効果—適応となる患者背景の検討—. 臨床と研究 69 : 3285-3300, 1992.
- 6) 木村昌之, 他 : 消化器疾患患者の不眠・精神不安に対するツムラ加味帰脾湯の効果. JAMA (日本語版) 11 : 22-23, 1991.
- 7) 大原健士郎, 他 : 精神科領域の不眠症に対するツムラ加味帰脾湯の有用性. JAMA (日本語版) 12 : 22-23, 1992.
- 8) 川口浩司 : 不眠と漢方. 漢方と最新治療 1 : 141-146, 1992.
- 9) 斉藤文男, 他 : 神経症およびうつ病に対する加味帰脾湯の効果. Prog Med 13 : 1456-1464, 1987.
- 10) 栗原 久, 他 : マウスの改良型高架式十字迷路テストによる漢方方剤の抗不安効果. 精神薬理 18 : 179-190, 1996.
- 11) 江頭 亨, 他 : 老齢ラット中枢コリン作動性神経系のムスカリン受容体, Acetylcholinesterase 活性, Choline acetyltransferase 活性およびコリン取り込みに対する加味帰脾湯の影響. 日薬理誌 98 : 273-281, 1991.
- 12) 河野俊郎, 他 : ラットの実験的脳虚血に伴う脳内モノアミンに及ぼす加味帰脾湯投与の影響. 臨床と研究 69 : 615-622, 1992.
- 13) Ishihara S, et al : Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by *in vitro* autoradiography ; Changes in dopamine D₁ and serotonin 5-HT_{2A} receptor binding. Biol Pharm Bull 17 : 1132-1134, 1994.
- 14) Hayashi T, et al : Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by *in vitro* autoradiography (1) ; Changes in the [³H]QNB binding. Jpn J Pharmacol 64 : 303-306, 1994.
- 15) Yamada K, et al : Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by *in vitro* autoradiography (2) ; Changes in GABA_A and benzodiazepine receptor binding. Jpn J Pharmacol 66 : 53-58, 1994.
- 16) 高橋好夫 : 抑肝散加陳皮半夏の使用経験. 漢方診療 9 : 48-50, 1990.
- 17) 更井啓介 : 神経症における柴胡加竜骨牡蛎湯の open trial および“うつ状態”への加味逍遙散使用経験. 漢方医学 10 : 26-29, 1986.
- 18) 石崎朝世, 他 : 思春期及び青年期の自閉症の問題行動に対する漢方薬「柴胡加竜骨牡蛎湯」使用の試み. 東京女子医大誌 63 suppl : 280s-284s, 1993.

変形性膝関節症の漢方治療

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲／渡辺賢治

変形性膝関節症の漢方治療

慶應義塾大学医学部 漢方医学講座 西村 甲／渡辺賢治

I 緒言

変形性膝関節症は、膝関節軟骨の変性、磨耗による荒廃と、それに伴う軟骨および骨の新生、増殖による慢性、進行性の変形の関節疾患である¹⁾。明らかな原因が不明の一次性関節症と外傷、炎症等の後に生じる二次性関節症に分類される。90%以上は一次性関節症である。50歳代で発症し、65歳以上で急増する。1:2~1:4で女性に多い疾患である。

症状としては、疼痛、関節可動域制限、腫脹、変形、不安定化が挙げられる。疼痛に関しては、初期は動作開始時の痛みを訴えることが多い。病期が進むと動作中の痛みを訴えるようになり、階段昇降、特に降りるときの痛みが特徴的である。さらに病期が進むと歩行が困難になることがある。圧痛は関節の内側にあることが多い。関節可動域制限に関しては、初期は、関節水腫、滑膜肥満が、進行すると関節面の変形、関節包の拘縮、筋力低下が原因となって発症する。正座ができなくなるのが大きな問題である。腫脹は、関節内の炎症による関節液貯留が原因である。骨破壊が進行すると、O脚変形がみられることがある。その他、歩行時に外側にぐらつくという不安定さをきたすことがある。変形性膝関節症の80%に肥満が認められる。

診断は、主に問診、X線検査、関節液検査によりなされる。X線検査では、骨の変形度、関節裂隙の評価を行う。X線所見上の重症度は1. 骨硬化像または骨棘、2. 関節裂隙の狭小化、3. 関節裂隙の閉鎖または亜脱臼、4. 荷重面の磨耗または欠損、の順である。膝関節炎症の有無および程度の判定に、関節液検査が行われることがある。

治療は、保存的治療と外科的治療に分類される。

保存的治療として日常生活指導、薬物療法、理学療法が挙げられる。日常生活指導としては、正

座、長時間歩行、階段昇降等痛みを生じる動作は可及的に控えること、杖などを使用して膝にかかる負担を軽くすること、減量することなどがある。薬物療法としては、消炎鎮痛剤、外用剤、ヒアルロン酸の関節内注射（関節軟骨の被膜保護作用、軟骨修復作用、鎮痛作用）がある。理学療法としては、温熱療法、運動療法、大腿骨四頭筋の強化、屈曲拘縮の改善がある。その他に装具療法が挙げられる。

外科的治療は、保存的治療が奏功しない場合に適応となる。関節鏡視下手術は、関節液貯留、半月板損傷、軟骨損傷、関節遊離体などが原因と考えられる例が適応になる。病期が進行した例は適応にならないことが多い。骨切り術は、骨切除により変形を矯正して部分的に集中した荷重を分散させて、安定性を増加させることが目的である。人工関節置換術は、病期が進行した関節の荒廃が著しい例が適応になる。1950年代から行われている手術で、人工関節のデザイン、材質の進歩もあり手術後の成績は飛躍的に向上している。耐応年数を考慮すると、60歳以上の例が適応となることが多い。

II 漢方療法

漢方医学からみて、変形性膝関節症には？血と水毒が関与していることが多い²⁾。本疾患は寒冷、湿気、過労などを誘因として発症あるいは悪化することがある。罹患部位を中心に循環障害あるいは浮腫をきたす。循環障害、浮腫は各々、漢方医学的に瘀血、水毒と判断される。本疾患に対する漢方治療は、現代医学的治療に比し鎮痛効果がやや劣るが、副作用が少ない、利尿作用がある、保温あるいは祛寒作用がある、長期連用に適する、予防的服用の効果がある、といった利点が多い。用いる方剤は瘀血、水毒の程度、さらに種々の精神・身体症状をも踏まえた漢方医学的証により決

定される。

1. 防已黄耆湯（ぼういおうぎとう）

出典：金匱要略

構成生薬：黄耆，防已，蒼朮，大棗，甘草，生姜
使用目標：本方は体力が低下して，色白で筋肉が軟らかく水ぶとりの体質で，汗が多く，下肢に浮腫をきたしやすく，膝関節の腫痛するものに用いられる。腎炎，ネフローゼ，皮膚疾患，月経不順にも適応がある。

●防已黄耆湯の臨床効果に関するエビデンス

1) 変形性膝関節症に対する防已黄耆湯・修治附子末併用の効果：非ステロイド抗炎症薬とのランダム化比較試験³⁾

対象：膝関節の腫脹および疼痛を認める変形性膝関節症患者150例。男性9例。女性141例。年齢35から75歳。

方法：乱数表により，A群（50例）に防已黄耆湯（0.125g/kg/日）および修治附子末（15mg/kg/日）を，C群（50例）にアルミノプロフェン（600mg/日）を，B群（50例）に上記の3剤を投与した。投与期間を1年間とした。1年後に疼痛程度，QOL，運動機能，膝腫脹，臨床症状，総括重症度について評価した。これら全項目が3段階改善したものを著効，1から2段階改善したものを有効，それ以下を変化なし，1項目でも悪化したもの，あるいは副作用が出現したものを悪化と判断した。

成績：A群（転居脱落1例を除く）では，著効33例（67.3%），有効10例（20.4%），悪化2例（4.1%）であった。B群（転居脱落例2例を除く）では，著効15例（31.3%），有効8例（16.7%），悪化17例（35.4%）であった。C群（転居脱落2例を除く）では，著効4例（8.3%），有効5例（10.4%），悪化27例（56.8%）であった。1年間持続内服が可能であった症例において有効以上の症例数は，A群で49例中43例（87.8%），B群で31例中23例（74.2%），C群で21例中9例（42.9%）であり，A群の有効率はB群およびC群に比較し有意に高かった（ $p < 0.01$ ）。

2) 変形膝関節症に対する防已黄耆湯の効果：症例集積研究⁴⁾

対象：外来初診時から防已黄耆湯を投与して6カ

月間経過観察が可能であった変形性膝関節症患者137例。男20例，女117例。年齢47から86歳，平均67歳。

方法：防已黄耆湯（5gあるいは7g/日）を分2あるいは分3で食前に投与した。4週後に無効と判断された場合には徐放性ジクロフェナクナトリウムを追加投与した。初診時，治療4週後，6カ月後に膝痛についてvisual analogue scaleを用いて5段階で評価した。

成績：防已黄耆湯単独投与で膝痛の改善を認めた症例は，4週後に45例（32.8%），6カ月後に59例（43.1%）であった。副作用は6例（4.4%）に排便異常を，1例（0.7%）に服用後の軽い嘔気を認めたが，減量により軽快した。

3) その他

山田ら⁵⁾は蛙腹様の腹証を呈する変形性膝関節症患者17例（男1例，女16例）に防已黄耆湯を投与し，中等度以上の改善を10例（59%）に認めたと報告している。田中⁶⁾は本疾患15例（男4例，女11例）に本剤を投与し，運動時の痛みに対する自覚症状を5段階に分類し，内服後の疼痛の変化を検討した。疼痛が完全に消失した3例を含めて全例で有効であった。吉峯⁷⁾は本疾患と診断され，疼痛，関節腫脹，運動障害が1カ月以上持続している60例（男8例，女52例）を対象に本剤を6カ月単独投与した。総合判定で，60例中著明改善16例，中等度改善18例，軽度改善12例の計46例（77%）に改善が認められた。

●防已黄耆湯の作用機序

変形性膝関節症に対する本剤の作用機序はほとんど解明されていない。清水ら⁸⁾は，スーパーオキシドアニオンの除去酵素であるスーパーオキシドジスターゼ（SOD）活性について*in vitro*で検討した。防已黄耆湯におけるSOD活性は2～3 KUと桂枝二越婢一湯，越婢加朮湯あるいは越婢加朮湯加附子の10 KUに比し低いながら検出された。Oyanagui⁹⁾，McCordら¹⁰⁾は，ラットカラゲニン足浮腫がSODにより抑制されることを報告した。この中で，この浮腫は O_2^- あるいは $O_2^{\cdot-}$ によるプロスタグランジン合成促進によるものとし，活性酸素との関連性を示した。これらの報告から，本剤が O_2^- に対するscavengerとして働き，活性酸素の除去酵素としてのSOD活性をも

つことが、関節症改善の作用の一端である可能性を示唆している。

●防已黄耆湯の構成生薬からみた作用機序

防已に含まれる sinomenine には抗炎症作用、抗アレルギー作用、鎮痛作用が認められている¹¹⁾。実際、非経口投与であるが、sinomenine は神経痛、関節炎、関節リウマチに使用されていた。黄耆には利尿作用が認められる¹²⁾。ラットに黄耆エキスを皮下注射した場合の利尿効果はアミノフィリン 50mg/kg あるいはヒドロクロロチアジド 0.2mg/kg に相当した。ウサギに黄耆煎剤を経口投与すると、尿量が約 17% 増加した。

2. 越婢加朮湯（えっぴかじゅつとう）

出典：金匱要略

構成生薬：石膏、麻黄、蒼朮、大棗、甘草、生姜
使用目標：比較的体力があり、浮腫、発汗傾向、口渴があり、尿量が減少する場合に用いられる。関節には腫脹、疼痛、熱感が認められる。腎炎、ネフローゼ、湿疹にも適応がある。

●越婢加朮湯の臨床効果に関するエビデンス

越婢加朮湯の効果：証を考慮した症例集積研究¹³⁾
対象：比較的事実で、膝関節に熱感、腫脹、圧痛、を認める変形性膝関節症患者 30 例。男 9 例、女 21 例。年齢 43 から 64 歳、平均 51 歳。
方法：越婢加朮湯エキスを 7.5g/日 で開始し 3 週後に無効の場合には 15g/日 に増量した。投与期間は 8 週間とし、他の薬剤を併用しなかった。治療効果については、投与前、投与 4 週後、8 週後に日本整形外科学会変形性膝関節症治療成績判定基準（一部改変）の点数と関節液検査で評価した。
成績：8 週間 7.5g/日 で投与した 12 例中 1 例と、3 週後から 15.0g/日 に増量した 18 例中 3 例は副作用のため途中で投与を中止した。認められた副作用は胃腸障害 3 例、不眠 1 例であった。服薬を継続できた 26 例で、8 週後の治療効果を評価した。疼痛・歩行能と腫脹の項目で有意な改善が認められた。また、合計点数も 60.3 ± 13.6 から 67.1 ± 13.6 へと有意に改善した ($p < 0.033$)。関節液検査では、8 週後に白血球数と多核球数、カタラーゼ活性が有意に低下した。

●越婢加朮湯の作用機序

変形性膝関節症に対する本剤の作用機序は防已黄耆湯と同様にほとんど解明されていない。清水ら⁸⁾ の SOD 活性に関する検討で、越婢加朮湯あるいは越婢加朮湯加附子において 10 KU 程度の活性が検出された。Oyanagui⁹⁾、McCord ら¹⁰⁾ によるラットカラゲニン足浮腫が SOD により抑制されるという報告と合わせて、本剤による関節症改善の作用の一端が、防已黄耆湯と同様、SOD 活性をもつことにあると考えられる。城石ら¹⁴⁾ は、マウスの線維芽細胞を用いて細胞増殖抑制を指標に抗炎症活性を評価した。越婢加朮湯は細胞増殖を有意に抑制した。

●越婢加朮湯の構成生薬からみた作用機序

城石ら¹⁴⁾ は、マウスの線維芽細胞を用いて細胞増殖抑制を指標に抗炎症活性を評価した。越婢加朮湯は細胞増殖を有意に抑制したことを確認後、本剤の構成生薬一味、あるいは本剤から構成生薬を一味除去したもので、同様の検討を行った。麻黄単味あるいは麻黄を含む形で他の一味を除去した本剤において強い抑制が認められた。以上より、線維芽細胞の増殖抑制効果は主に麻黄にあると考えられた。

3. 麻杏薏甘湯（まきょうよくかんとう）

出典：金匱要略

構成生薬：麻黄、杏仁、薏苡仁、甘草

使用目標：本方は体力中等度のものを中心に、軽症の関節痛、筋肉痛などに用いられる。腫脹も軽度で、疼痛も緩和である。比較的発症初期に用いられる。疣贅、乾燥あるいは角化した皮膚疾患にも適応がある。

4. 薏苡仁湯（よくいにんとう）

出典：明医指掌

構成生薬：薏苡仁、蒼朮、当帰、麻黄、桂皮、芍薬、甘草

使用目標：本方は体力中等度以上で、四肢の関節痛、筋肉痛がある場合に用いられる。比較的慢性の経過をたどり、関節の腫脹、熱感を伴うが、症状が軽い場合がよい。

5. 桃核承気湯（とうかくじょうきとう）

出典：傷寒論

構成生薬：桃仁，桂皮，大黃，甘草，芒硝

使用目標：比較的体力があり，のぼせて便秘しがちなもので，腰痛，関節痛を認める場合に用いられる。腹診で，左下腹部に抵抗，圧痛を認めることがある。月経困難，月経不順などにも適応がある。

6. 通導散（つうどうさん）

出典：万病回春

構成生薬：枳実，大黃，当帰，甘草，紅花，厚朴，陳皮，木通，蘇木，芒硝

使用目標：本方は比較的体力があり，下腹部に圧痛があり便秘しがちな場合に用いられる。腰痛，関節痛にも適応がある。腹診では下腹部の抵抗，圧痛の他，心窩部に圧痛が認められる。桃核承気湯に比し精神症状が強い。

7. 桂枝茯苓丸（けいしぶくりょうがん）

出典：金匱要略

構成生薬：桂皮，芍薬，桃仁，茯苓，牡丹皮

使用目標：本方は体力中等度あるいはそれ以上のもので，のぼせて赤ら顔のことが多く，下腹部に抵抗，圧痛を認める場合に用いられる。関節痛の他，月経困難，冷え症などにも適応がある。

8. 疎経活血湯（そけいかっけつとう）

出典：万病回春

構成生薬：芍薬，地黄，川芎，蒼朮，当帰，桃仁，茯苓，牛膝，陳皮，防己，防風，竜胆，甘草，白芷，生姜，威靈仙，羌活

使用目標：本方は体力中等度のものを中心に，特に腰部から下肢にかけての筋肉，関節の疼痛に対して用いられる。一般に浮腫傾向，下腹部の抵抗・圧痛が認められる。皮膚は赤黒い，あるいは黒ずんでいることが多い。やや慢性化した中等度の関節痛が良い適応である。

9. 八味地黄丸（はちみじおうがん）

出典：金匱要略

構成生薬：地黄，山薬，沢瀉，茯苓，山茱萸，牡丹皮，桂皮，附子

使用目標：本方は老人の腰痛，坐骨神経痛，下肢の関節痛などに用いられることが多い。一般に下肢，腰は冷えている。腹診では，下腹部は上腹部に比し腹力が低下している。頻尿，多尿，夜間尿，精力減退などを伴う。極端な胃腸虚弱者では胃部不快，下痢などが起こる。

10. 牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）

出典：濟生方

構成生薬：牛膝，車前子，地黄，山薬，沢瀉，茯苓，山茱萸，牡丹皮，桂皮，附子

使用目標：本方は八味地黄丸に牛膝，車前子を加えたものである。八味地黄丸に比し排尿障害，浮腫，腰痛，下肢および関節痛，しびれなどがより顕著にみられる場合に用いられる。

11. 桂枝加朮附湯（けいしかじゅつぶとう）

出典：本朝経験

構成生薬：桂皮，芍薬，蒼朮，大棗，甘草，生姜，附子

使用目標：本方は体力低下傾向，冷え症で，四肢関節の疼痛，腫脹，筋肉痛，運動障害などを目標に使用される。関節痛，筋肉痛は寒冷刺激で増悪する。微熱，盗汗，手足のこわばり，軽度の浮腫を伴うことがある。

12. 大防風湯（だいぼうふうとう）

出典：和剂局方

構成生薬：当帰，芍薬，地黄，黄耆，防風，杜仲，白朮，川芎，人參，羌活，牛膝，甘草，大棗，生姜，附子

使用目標：本方は体力が低下し，冷えやすいもので，関節痛，筋肉痛，筋肉の萎縮などを認める場合に用いられる。主として慢性期の病状が進行したものに良い適応がある。古典には鶴膝風という，膝が腫脹し，周囲の筋肉が萎縮した状態に適するとの記載がある。

13. 五積散（ごしゃくさん）

出典：和剂局方

構成生薬：蒼朮，陳皮，当帰，半夏，茯苓，甘草，桔梗，枳実，桂皮，厚朴，芍薬，生姜，川芎，白芷，大棗，麻黄

使用目標：本方は体力中等度のものを中心に，腰

痛、神経痛に幅広く用いられる。一般に疼痛の程度は軽く、慢性に経過する症例が適することが多い。寒冷あるいは湿気に曝されて疼痛が発生する場合、貧血傾向、上半身が熱し下半身が冷える場合、月経不順あるいは月経困難を伴う場合がよい適応である。

III 結語

現代医学的治療にしろ漢方治療にしろ、患者の愁訴を軽減することが最も重要である。各々の治療の特徴を把握したうえで治療を行い、症状の改善が得られない場合には両者の併用を考えるべきである。通常、両者の作用機序は異なるため、併用自体に問題を生じることはない。

●文 献

- 1) 松本秀男：変形性膝関節症。今日の整形外科治療指針 第5版（二ノ宮節夫他編集）。医学書院，東京 786-788, 2004.
- 2) 菊谷豊彦：日常診療での漢方治療のすすめ方—保険漢方エキス剤の応用—。ライフ・サイエンス，1994.
- 3) 西澤芳男，他：両膝変形性膝関節症に対する消炎鎮痛剤と漢方薬の鎮痛効果，運動持続能力と生活の質の向上に対する比較。痛みと漢方 8：17-32, 1998.
- 4) 大谷俊郎，他：変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の臨床効果。東京膝関節学会誌 18：31-33, 1998.
- 5) 山田輝司，他：変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の治療経験，特に蛙腹様の腹証について。日東洋医誌 43：124, 1993.
- 6) 田中迪夫：変形性膝関節症 15例に対するツムラ防己黄耆湯の使用経験。神奈川医報 485：82-84, 1992.
- 7) 吉峯道夫：変形性膝関節症に対する防己黄耆湯の効果に関する検討。外科診療 25：518-522, 1983.
- 8) 清水 寛，他：消炎作用を有する漢方方剤のスーパーオキシドジアスターゼ様活性。和漢医薬誌 7：54-60, 1990.
- 9) Oyanagui Y：Participation of superoxide anions at the prostaglandin phase of carrageenan footedema. Biochem Pharmacol 25：1465-1472, 1976.
- 10) McCord JM：Free radicals and inflammation, protection of synovial fluid by superoxide dismutase. Science 185：529-531, 1974.
- 11) 山原條二：防己の薬理・生化学。現代東洋医学 7：49-53, 1986.
- 12) ヒキノヒロシ：黄耆の薬理。漢方医学 11：31-37, 1987.
- 13) 杉山誠一：変形性膝関節症に対する越婢加朮湯の効果。日本東洋医学雑誌 48：319-325, 1997.
- 14) 城石平一，他：繊維芽細胞増殖に及ぼす越婢加朮湯，麻黄，および麻黄成分の影響。和漢医薬誌 8：370-371, 1991.

2007年4月発行

発行元：(株) 医薬広告社

印刷所：(株) 杏林舎