

臨床現場で役立つ最新の治療

CURRENT THERAPY

【カレントセラピー】

監修：高久史麿 猿田享男
編集：北村 聖



— 変貌する治療・予防戦略 —

脳卒中



埼玉医科大学国際医療センター
神経内科教授

柵橋紀夫

2012 11
NOVEMBER
Vol.30 No.11

脳卒中患者に対する漢方療法

長田高志*1・渡辺賢治*2・鈴木則宏*3

abstract

2004年に本邦において『脳卒中治療ガイドライン』が作成され、組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue-plasminogen activator : t-PA) や血管内治療のデバイスが保険適用されるなど、脳血管障害の治療は日々進歩を遂げている。その一方で脳血管障害においては脳浮腫、認知障害、誤嚥性肺炎などの感染症、吃逆、疼痛などの合併症も多く予後を悪化させるが、西洋薬のみでは対処しきれないことがよく経験される。こんなときには、漢方を上手に併用することで合併症の管理をよくすることができる。近年においては2重盲検法を含めEBMも集積されてきており、基礎研究も進められている。漢方薬を適切に活用していくことが脳血管障害の予後を改善すると考えられる。

I はじめに

漢方医学の古典のひとつ『金匱要略』には、「中風、風節（関節の痛み）の病の脈証ならびに治」という項目があり、その症候の説明に「それ風の病たる、当に半身不随すべし」とある。つまり「風の病というのは半身が不随となる」ということであり、「中風」が脳卒中を示していることがわかる。また、『金匱要略』のなかには“中風”に対する漢方薬治療も記載されている。

現代では2004年に本邦において『脳卒中治療ガイドライン』が作成され、2005年には急性期脳梗塞に対する組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue-plasminogen activator : t-PA) 投与が承認、その後には血管内治療のデバイスも承認され、脳卒中治療は急速に進歩を遂げており、漢方薬のみの急性期治療を行うことはない。

しかし、脳卒中は合併症も多く漢方を併用することで難治性の合併症がコントロールでき、また日常生活動作 (ADL) を改善することが期待できる。ここでは、EBMを中心に脳卒中における漢方の併用について紹介する (表)。

II 脳浮腫

『脳卒中治療ガイドライン』においては、抗脳浮腫療法として高張グリセオール静脈内投与がグレードAで推奨されているが、心不全、腎不全などの副作用があるため十分量が投与できないことがある。一方、脳浮腫に対する五苓散^{ゴレイサン}の効果が報告されている。

木元は急性期脳梗塞に対して少量のアルガトロバンと五苓散を中心に漢方薬を併用した14例を報告している。Japan Standard Stroke Registry Study

*1 国家公務員共済組合連合会立川病院神経内科医長
*2 慶應義塾大学医学部漢方医学センター准教授

*3 慶應義塾大学医学部神経内科教授

症状	処方名	読み
脳浮腫	五苓散	ごれいさん
認知症・抑うつ症状	抑肝散加陳皮半夏	よくかんさんかちんぴはんげ
	釣藤散	ちょうとうさん
	黄連解毒湯	おうれんげどくとう
感染予防	十全大補湯	じゅうぜんだいほうとう
誤嚥性肺炎	半夏厚朴湯	はんげこうぼくとう
	清肺湯	せいはいとう
吃逆	半夏瀉心湯	はんげしゃしんとう
	芍薬甘草湯	しゃくやくかんぞうとう
	柿蒂湯	していと
頭痛	釣藤散	ちょうとうさん
半身の自発痛	黄連解毒湯	おうれんげどくとう
痙攣	芍薬甘草湯	しゃくやくかんぞうとう

表 症状と対応する漢方薬

(JSSRS)と比較して、漢方投与群は年齢が高いにもかかわらず、在院日数の縮小、脳卒中重症度スケール (Japan Stroke Scale: JSS) の改善を認めた¹⁾。この結果から、漢方の併用が急性期においてもADLの改善をもたらす可能性が示唆された。脳卒中ではないが、林²⁾は悪性脳腫瘍による脳浮腫を合併した25例に対して五苓散を処方し、63%で頭痛、嘔吐、嘔気などの頭蓋内圧亢進症状や神経巣症状の改善が認められたことを報告している。また、慢性硬膜下血腫22例に対して五苓散を処方し、85%で血腫の減少もしくは消失を認めたとの報告もある³⁾。

五苓散は漢方的には水利剤といわれ体内の水分を制御する処方であり、それが浮腫を改善させたと考えられる。また漢方的な虚実、体力の有無を気にせず使える処方である。磯濱の基礎研究⁴⁾によると、五苓散は水チャネルであるアクアポリンに抑制的に働くことが示されており、抗浮腫作用もアクアポリンを介した作用であることが考えられる。

III 認知症・抑うつ状態

脳血管障害では認知症、抑うつ状態を合併し、夜間せん妄、不穏状態となり、リハビリテーションの妨げにもなり、ADLを下げることも多い。西洋薬でもコントロール困難な場合も多いが、抑肝散加陳皮半夏、釣藤散、黄連解毒湯などの漢方の併用が

奏効することがある。

泉は痴呆症14例 (脳血管性痴呆6例、アルツハイマー病6例、混合性痴呆2例) の暴力・暴言、夜間徘徊、大声などの陽性症状に対して抑肝散加陳皮半夏を投与したところ全例で有効を認め、うち5例では著効した。脳血管性痴呆では6例中3例で著効を認め、長期にわたり比較的安定した効果も認めた⁵⁾。

抑肝散加陳皮半夏の元となる処方である抑肝散は、認知症の周辺症状に繁用される処方であり、神経過敏、興奮、イライラなどの症状に対して用いられる。これに陳皮と半夏を加えたのが抑肝散加陳皮半夏であり、抑肝散の目標より虚弱で慢性化した状態に用いることで、嘔気などの消化器症状が抑えられる。

Terasawaらは、脳血管性痴呆139例に対して2重盲検法を用いて釣藤散の有効性を報告している。プラセボに対して自覚症状の全般改善度および精神症状について釣藤散が有意に優れていた。特に、自発的会話、表情、計算力、夜間せん妄、睡眠障害、幻覚、妄想に関して有効であった⁶⁾。

釣藤散は“慢性に続く頭痛で中年以降、または高血圧の傾向のあるもの”が適応となっている。永田らの報告⁷⁾によると、本態性高血圧の72例に対して釣藤散を投与し収縮期および拡張期の降圧作用が有意差をもって認められているため、高血圧の合併が多い脳卒中に対して有効な処方と考えられる。

黄連解毒湯は比較的体力があり、のほげ気味で顔面紅潮し精神不安、不眠、イライラする傾向のもの

に用いる処方では、荒木は、脳血管性痴呆32例 (男性15例、女性17例) を対象に12週間投与した。投与後8週で50.1%、12週で46.5%の精神症状の改善を認めた。特に、行動異常、性格障害、易怒性、不機嫌、執着性などの痴呆の随伴症状は45%から55%の改善を認めた⁸⁾。

これらの処方を個々の症例に合わせて処方することにより、症状のコントロールの手助けになると考えられる。

IV 感染症

脳卒中において、尿路感染症は24%、呼吸器感染症は22%の頻度で認められており⁹⁾、予後に影響するため感染症予防が重要であることは、ガイドライン上でもグレードBで推奨されている。漢方医学では古くから「未病を治す」という概念がある。「未だ病にならないものを治療する」ということで、脳卒中後に合併する感染症の予防は漢方医学の得意とする分野といえる。また十全大補湯の感染症予防効果について、いくつか報告されている。

北原らは、70歳以上の脳主幹動脈閉塞例で、発症1週間以内に十全大補湯を投与した17例と非投与であった11例を比較した¹⁰⁾。非投与群では、11例中9例で感染症を発症し、内訳は肺炎4例、尿路感染症5例で、肺炎4例のうち、3例がメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin-resistant staphylococcus aureus: MRSA) 肺炎であった。それに対して、投与群では17例中5例に感染症を発症しただけで、全例尿路感染症であった。また、MRSAは1例の喀痰より認めたが、感染症状は認めなかった。

一方MRSA感染予防についての報告もある。北原によると、喀痰からMRSAが検出された62例に対して十全大補湯を投与したところ、59例で陰性化を認めた。また、入院早期に投与した128例のうち、10例 (7.8%) でのみ喀痰よりMRSAを認めたが、非投与例では251例中81例 (32.3%) で喀痰よりMRSAが検出された¹¹⁾。

十全大補湯は漢方薬のなかでも補剤とよばれ、病

後や術後、あるいは慢性疾患などで疲労衰弱している場合に用いられる処方である。十全大補湯の免疫に対する作用は感染症だけでなく、癌治療、自己免疫性疾患などにおいても証明されている。脳血管障害後においては全身状態が悪化し、免疫能力が低下しているため、よい適応と考えられる。

V 嚥下障害・誤嚥性肺炎

脳血管障害による嚥下障害では、誤嚥性肺炎を合併することはしばしば経験される。誤嚥の予防としてアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤の有効性がいわれているが、低血圧、血清クレアチニン値の上昇などの副作用により使用が困難な場合がある。内藤の報告によると、誤嚥性肺炎を繰り返す多発性脳梗塞患者に対してエナブラプリルから半夏厚朴湯に切り替えることで誤嚥性肺炎の頻度が減少し、自覚的にもむせ込みが減り、ACE阻害剤同等かそれ以上の予防効果があると示唆されている¹²⁾。半夏厚朴湯の投与により脳血管障害における嚥下反射、および咳反射を改善した作用機序としては、多発性脳梗塞の患者で誤嚥性肺炎の既往のある患者では唾液中のサブスタンスPが低下しているとの報告があり¹³⁾、半夏厚朴湯の投与がサブスタンスPの活性を上昇させることで、嚥下反射の改善がみられると考えられている¹⁴⁾。

萬谷らは、再燃性誤嚥性肺炎に対して清肺湯を用いて奏効した2例を報告している¹⁵⁾。嚥下反射の改善ははっきりせず、下気道の易感染状態や炎症の改善によるものと考えられている。実験レベルでは、岩崎らが、胃液と肺炎球菌 (*S. pneumoniae*) 菌液を同時に経気道的に注入することで誤嚥性肺炎のモデルマウスを作成し、清肺湯を投与した群と投与しない群に分けると、有意に投与群で死亡率が改善したことを報告している¹⁶⁾。

以上をまとめると誤嚥性肺炎予防には半夏厚朴湯を使用し、粘稠痰を伴う改善しない誤嚥性肺炎に対しては清肺湯が良い適応と考えられる。

VI 吃逆

脳幹部梗塞などの脳血管障害において吃逆を合併することがある。吃逆に対しては、クロルプロマジン、メトクロプラミドなどを用いるが、効果がないまたは奏効するが鎮静がかかってしまうことがある。吃逆に関しては、半夏厚朴湯、芍薬甘草湯、柿蒂湯の効果が報告されている。

1例の報告ではあるが、延髄外側症候群に伴う吃逆に対して半夏瀉心湯を用いて奏効したとの村松の報告¹⁷⁾や、脳梗塞や中枢神経原発性リンパ腫の延髄病変による吃逆に対して半夏瀉心湯が奏効した症例報告がある¹⁸⁾。また、中枢神経病変によるものではないが、古川による半夏瀉心湯が吃逆に奏効した3例の症例報告¹⁹⁾もある。

半夏瀉心湯は体力が中等度ある患者に対して用いられ、第一選択としても良い処方である。

大熊ら²⁰⁾の報告によると、11例（そのうち脳血管障害3例）の吃逆に対して芍薬甘草湯を用いたところ9例（81.8%）に有効性を認めている。芍薬甘草湯はこむら返りによく用いられる処方であるが、筋緊張、疼痛の緩和の作用があり、比較的漢方の「証」に関係なく使用できるため使いやすい。吃逆も横隔膜の筋痙攣と考えられ良い適応と考えられる。注意すべき点は甘草を1日量6g含むため、偽アルドステロン症、低カリウム血症、ミオパチーなどの副作用が起こりやすいという点である。この報告においてはそのような副作用は認めなかったが、血清カリウム値の定期的なチェックが必要と考えられる。

齊藤らの報告²¹⁾によると、21例の吃逆患者に対して柿蒂湯（柿蒂5.0、丁香1.5、生姜1.0）を用いたところ、52.4%の改善を認めた。その内訳をみると、脳血管障害に伴う吃逆（21例中の15例）では66.7%の奏効率を認めた。しかしながら、柿蒂湯はエキス剤がなく、煎じ薬でしか投与できないのが難点である。

VII 疼痛

脳血管障害に伴う、頭重感、頭痛、視床痛、痙性に伴う四肢の疼痛などコントロールは難しく、またコントロールできたとしても長期内服に伴う副作用に悩まされることも多い。コントロールが困難な疼痛でも漢方薬を単独または併用することで治療効果が期待できる。

頭痛は脳卒中直後に18~37%に生じ、出血性脳卒中ではより高頻度で程度も強い²²⁾。木村によると、脳血管障害慢性期の患者の慢性頭痛や頭重感を有する60例（脳梗塞後遺症32例、多発性脳梗塞8例、脳出血20例）に鈎藤散を投与したところ、やや改善（頭痛の頻度、強さの程度および鎮痛剤の使用量が1/3以下に改善）以上の効果を47例（78.3%）に認めた²³⁾。急性期脳出血の頭痛に対しての効果については報告はないが、経験的には効果を認める。前述のごとく脳血管障害に伴う精神症状、高血圧に関してEBMがあり、積極的に用いてもよいと考えられる。

中枢性疼痛に対しては、ガイドラインではアミトリプチリン、ラモトリギンの投与が勧められている。またそのなかでも治療が困難である視床痛に対してはゾニサミド、メキシレチンが勧められている。藤田らは、半身の自発痛を認める脳血管障害9例（脳出血5例、脳梗塞4例）に対して黄連解毒湯を投与した。その結果9例中7例に有効以上の効果を認め、そのうち4例が典型的な視床痛例で、全例において著効を認めた²⁴⁾。

また、錐体路障害に伴う痙性麻痺や痙縮自体もリハビリテーションの障害となり、そのコントロールが重要となる。片麻痺の痙縮に対して、『脳卒中治療ガイドライン』においてはダントロレンナトリウム、チザニジン、バクロフェン、ジアゼパム、トルペリゾンの投与が勧められている。前田らは、日常生活に支障をきたすような疼痛を伴う片麻痺で、肩関節可動域制限を認める脳血管障害15例（脳出血9例、脳梗塞5例、脳動脈瘤1例）に対して芍薬甘草湯を投与した。13例において疼痛の40%以上の改善を認め、さらに11例で90度以上の関節可動域の改善を認めた。

効果は平均2.7日と比較的に早期に改善を認めている²⁵⁾。芍薬甘草湯は、前述のごとく筋緊張、疼痛の緩和の作用をもち、漢方薬のなかでも即効性が認められる処方であることから痙性の緩和に良い適応と考えられる。

漢方というと一般的には長期間投与しないと効果が現れないとされているが、処方によっては即効性が期待できるものもある。疼痛のようなものでも一度試してみてもよいと考えられる。

VIII おわりに

脳血管障害における各種の合併症の管理が困難なことをしばしば経験するが、漢方を併用することにより治療効果を上げることができると考えられる。ただし、西洋学的な病名に合わせてのみ処方を選択した場合には、必ずしも奏効しないことがある。その際には、漢方医学的な視点から処方を選択し直すか、もしくは漢方医学の専門医に相談するのが望ましい。また、漢方医学はまだ未知の部分が多く、今後は西洋医学的な視点からの作用機序の解明が期待される。

参考文献

- 1) 木元博史：急性期脳梗塞に対する漢方薬併用14例の検討：Japan Standard Stroke Registry Study (JSSRS) との比較を中心として。和漢医薬誌 20：68-73, 2003
- 2) 林 明宗：頭蓋内悪性脳腫瘍にともなう脳浮腫に対する五苓散の臨床効果。漢方と最新治療 17：226-231, 2008
- 3) 宮上光祐、賀川幸英：慢性硬膜下血腫に対する五苓散の有効性。脳神経外科 37：765-770, 2009
- 4) 磯濱洋一郎：和漢薬の利尿作用の科学的解明—生薬成分によるアクアポリン水チャネル機能の調節。薬学研究の進歩 25：65-69, 2009
- 5) 泉 義雄：痴呆症14例の暴力徘徊などの周辺陽性症状に対する抑肝散加陳皮半夏の改善効果。漢方と最新治療 12：352-356, 2003

- 6) Terasawa K, Shimada Y, Kita K, et al : Choto-san in the treatment of vascular dementia : a double-blind, placebo-controlled study. Phytomedicine 4 : 15-22, 1997
- 7) 永田勝太郎, 原敬二郎, 木下恒雄ほか：高血圧治療におけるQOLと鈎藤散の効果。和漢医薬誌 8 : 252-253, 1991
- 8) 荒木五郎：精神科における漢方療法。区痴呆。臨精医 17 : 1097-1103, 1988
- 9) Devenport RJ, Dennis MS, Wellwood I, et al : Complications after acute stroke. Stroke 27 : 415-420, 1998
- 10) 北原正和, 石川修一, 原 一志：高齢者脳梗塞における十全大補湯の感染症抑制効果の検討。Biotherapy 17 : 287-290, 2003
- 11) 北原正和：MRSAと補劑—臨床の立場から。臨床検査 47 : 373-377, 2003
- 12) 内藤真礼生：脳血管障害に伴う誤えん性肺炎に対する半夏厚朴湯の予防効果—ACE阻害薬との比較—。漢方と最新治療 12 : 357-361, 2003
- 13) Nakagawa T, Ohru T, Sekizawa K, et al : Sputum substance P in aspiration pneumonia. Lancet 345 : 1447, 1995
- 14) 岩崎 鋼, 丁 宗鉄, 佐々木秀忠ほか：現代西洋医学からみた東洋医学：誤嚥性肺炎治療のための半夏厚朴湯の作用機序。医のあゆみ 203 : 1005-1007, 2002
- 15) 萬谷直樹, 笠原裕司, 新谷卓弘ほか：脳血管障害に伴う再燃性誤嚥性肺炎に清肺湯が有効であった2例。日東医誌 51 : 269-277, 2000
- 16) 岩崎 鋼, 王 強, 佐々木英忠ほか：高齢者における漢方療法呼吸器科（誤えん性肺炎・えん下障害）“清肺湯・半夏厚朴湯”。老と疾 12 : 826-828, 1999
- 17) 村松慎一：半夏瀉心湯投与後、吃逆が消失した延髄外側症候群の1例。日東医誌 44 : 37-41, 1993
- 18) 長田高志, 西村 甲, 渡辺賢治ほか：半夏瀉心湯が奏効した脳幹部病変にともなう中枢性吃逆の2例。日東医誌 58別冊 : 261, 2007
- 19) 古川誠一：吃逆に対する半夏瀉心湯の効果。漢方診療 12 : 32-33, 2002
- 20) 大熊康裕, 多保悦夫, 湖城 均ほか：吃逆に対する芍薬甘草湯の効果。ペインクリニック 15 : 771-772, 1994
- 21) 齊藤幹央, 宇野勝次, 本田吉穂：難治性吃逆における柿蒂湯の臨床効果。医療薬学 27 : 29-32, 2001
- 22) Jorgensen HS, Jespersen HF, Nakayama H, et al : Headache in stroke : the Copenhagen Stroke Study. Neurology 44 : 1793-1797, 1994
- 23) 木村 格：脳血管障害患者の慢性頭痛に対するツムラ鈎藤散の臨床効果。Geriatr Med 27 : 445-449, 1989
- 24) 藤田豊久, 玉川泰浩, 田北雅夫ほか：自発痛を有する脳血管障害後遺症に対する黄連解毒湯の効果。漢方診療 9 : 24-27, 1990
- 25) 前田浩治, 宮城 敦, 菅原武仁：脳血管性片麻痺に対する芍薬甘草湯の効果：特に肩関節の疼痛と可動域の改善について。漢方と最新治療 7 : 41-44, 1998