

図1 一般用漢方製剤承認基準の制定および改正に至る経緯

では辛夷を加味した麗沢通気湯加辛夷の汎用性が高いという理由から、この処方の追加も一般用部会にて了承され、合計27処方の追加収載となった。そして、先の改正新基準236処方とあわせた263処方の承認基準が平成23年4月15日付薬食審査発0415第1号通知として発出された。

## ■ 新基準における旧基準の見直し事項

新基準制定にあたり取り入れられた旧基準に対する見直し事項は、個々に細かくあげれば1,000件を超える。以下に、これらの見直し事項について概説する。

### 1. 有用性が認められる効能・効果を追加 (122処方)

文献(成書)の再検討などにより有用な効能・効果が抽出され、臨床漢方医の確認を取りつつ、新たな効能・効果が追加された。たとえば、桂枝茯苓丸、防風通聖散における湿疹・皮膚炎、六味地黄丸、八味地黄丸における残尿感、などである。

### 2. 内服するすべての処方の効能・効果に 体質傾向や症状を追加 (98処方)

一般用の処方でも、その有効性および安全性を確保するためには、虚実、陰陽、気血水、五臓などの漢方の病態認識の考え方に即した処方の選択が必要との判断から、一般的に理解しやすい言葉に直したうえで、

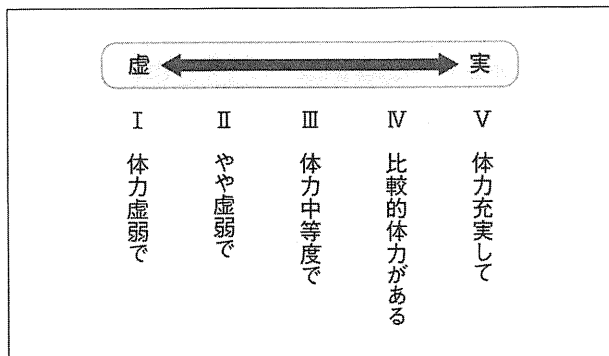


図2 虚実の概念を反映した5段階の体力表記

内用するすべての処方に対して体質傾向などの「しぼり」に相当する記述が付された。たとえば、新基準において重点的に整備された体力に関する記述は、主に虚実の概念が基盤であり、簡便のため5段階（I～V）に分類され、虚、実およびその中間の病態が適応するものとして「体力虚弱で I」、「体力充実して V」および「体力中等度で III」という表現があてられた（図2）。さらに、これらの中間を埋めるものとして、「比較的体力がある IV」および「やや虚弱で II」という表現が使用されている。また、陰陽の概念は、「疲れやすく冷えやすいもの」などの寒性の症状と「のぼせがみで顔色が赤く」などの熱性を示す表現で記されている。その他、気血水や五臓などについても、たとえば表に示す表現にて組み込まれている。

### 3. 一般用医薬品としてわかりやすい

#### 効能・効果に変更(51 処方)

漢方特有の用語以外でも社会一般で用いられなくなっているものは、一般用医薬品であることを考慮して、可能であればわかりやすいものに変更され、適切な変更が不可能なものは説明が付記された。たとえば、「胃アトニー」は「胃腸虚弱」と変更され、「血の道証」には、「月経、妊娠、出産、産後、更年期など女性のホルモンの変動に伴って現れる精神不安やいらだちなどの精神神経症状及び身体症状のことである」という注記が付されている。また、医学用語としての正確性

表 陰陽、気血水、五臓の病態・症候を反映した「しぼり」の表現例

概念	病態・症候	「しぼり」の表現
陰陽	陰証（寒性）	疲れやすく冷えやすい
	陽証（熱性）	のぼせがみで顔色が赤く
気血水	水毒	口渇があり、尿量が減少するもの
	血虚	皮膚の色つやが悪く
五臓	脾胃虚弱	胃腸が弱く
	肝陽上亢	いらいらして落ち着きのないもの

や適切性に欠くものは修正され、あるいはわかりやすい表現を付記された。たとえば、「慢性湿疹」、「皮膚炎」、「くさ」は、一律に「湿疹・皮膚炎」に変更され、「こしけ」は「こしけ(おりもの)」へと変更されている。

### 4. 用法・用量の見直し(41 処方)

旧基準には、用法・用量に「小児不可」、「4歳以上に限る」などと指定される処方が多く収載されている。これらの処方の安全性について再検討され、結果として、これらすべてにおいて新たに小児用法が追加された。逆に、甘麦大棗湯は「7歳未満に限る」という小児指定を付された処方であったが、新たに加わった不眠症の症状が小児指定には該当しないため、この小児指定が外された。

また、牛車腎気丸、柴胡清肝湯、平胃散および防風通聖散については、成書に散剤としての使用が記載され、臨床の現場でも散剤として使用されることがあることから、散剤としての用法が追加された。同様に、甘草湯には外用としての用法が追加された。

### 5. 記載の整備(140 処方)

日本薬局方に対応することを主な指標として、構成生薬の表記が整備された。たとえば、「白朮」および「蒼朮」を区別せずに「朮」として記載されたものについて、現行の日本薬局方では「白朮」と「蒼朮」を別の生薬として記載していることから、「朮」という表現が

撤廃された。明らかに胃腸虚弱の改善(補脾益氣)を目的とした漢方処方の場合には「白朮」が採用され、いずれでもよいと考えられる場合には、漢方本来の経験知に基づき、白朮が優先と考えられる製剤には「白朮」(蒼朮も可)と、蒼朮が優先と考えられるものには「蒼朮」(白朮も可)と記載された。

一方、原典、出典、およびその他の成書の多くにおいて、<sup>しょうきょう</sup>生姜とはヒネショウガを意味し、旧基準および「一般用漢方処方の手引き」もこれに従っている。しかし、現行の日本薬局方は乾生姜をしてショウキョウ(生姜)と規定しているため、公的規格が優先され、乾生姜を生姜と表記することに決め、旧基準においてヒネショウガの使用が規定されているものについては、「生姜〇g(ヒネショウガを使用する場合は△g)」と表記することとされた。

## ■ 一般用漢方処方の手引きの改訂

旧基準の解説書として「一般用漢方処方の手引き」が出版されているように、新基準213処方に詳細な処方解説と参考文献(成書)情報を加えた解説書が2009年6月に「改訂 一般用漢方処方の手引き」として出版されている<sup>2)</sup>。また、2010年4月の改正新基準発出にあわせて、追加された23処方に関する解説書が2010年8月に出版されている<sup>3)</sup>。これらには各処方の解説とともに、前述の5段階体力分類(I~V)に関する早見表および基本処方一類方の関連表が収載されており、一般用漢方製剤の購入者に対する薬剤師の適切な指導の手助けになるよう工夫されている。

## ■ おわりに

社会構造および疾病構造が変化した現代において、一般用漢方製剤の承認基準が30数年ぶりに見直されたことは、国民のセルフメディケーションの選択肢を広げ、適切な健康管理に貢献するものと期待される。薬事法第25条第一項の記述によれば、「一般用医薬品は、医薬品のうち、その効能及び効果において人体に対する作用が著しくないものであって、薬剤師その他の医薬関係者から提供された情報に基づく需要者の選択により使用されることが目的とされているもの」とされている。一般用医薬品の需要者(利用者)における適切な選択は、自らの情報収集はもとより、企業の広報活動にも大きく影響を受けるが、やはり、薬局・薬店における薬剤師および登録販売者の的確な説明を拠り所としていただきたいところである。ぜひ、薬剤師その他の医薬関係者には、新基準およびその解説書の内容を理解していただき、国民の健康増進に寄与するとともに、漢方医学に基づく医療において活躍できる場を広げていただきたいと願う次第である。

### 参考文献

- 1) 厚生省薬務局・監、日薬連漢方専門委員会・編：一般用漢方処方の手引き。薬業時報社、1975
- 2) 日本公定書協会・監、日本漢方生薬製剤協会・編：改訂 一般用漢方処方の手引き。じほう、2009
- 3) 日本公定書協会・監、日本漢方生薬製剤協会・編：改訂 一般用漢方処方の手引き—平成22年4月1日通知(加減方追加)対応追補版。じほう、2010

# 漢方処方エキスの日本薬局方収載と 一般用漢方製剤承認基準の見直し

袴塚高志

Takashi HAKAMATSUKA

国立医薬品食品衛生研究所生薬部長

## 1 はじめに

漢方薬は医薬品である。改めて言うまでもないが、さりとして当たり前の話でもない。最近の調査では<sup>1,2)</sup> 医師の8割以上が一般の病院・診療所等の医療現場で医療用漢方製剤を処方しているという。また我々国民は、自らの判断でドラッグストア等に並ぶ一般用漢方製剤を利用することができる。これらも、漢方薬が医薬品として流通しているからこそその現実であろう。表題にある漢方処方エキスの日本薬局方(以下、日局)収載と一般用漢方製剤承認基準の30数年ぶりの見直しは、漢方薬が現に保健医療上重要な医薬品として一般に認められていることを法令に明記し、かつ漢方薬が今後も医薬品であり続けるための枠組みを行政文書に示したもので、近年の漢方関連分野における二大トピックスといえる。

本稿では、その成立の過程および意義について整理したい。なお、漢方医学の治療目的にかなうように生薬を一定の処方で配合し広い意味で製剤化したものを漢方製剤と呼ぶが、ここでは漢方製剤を「漢方薬」と表現する。

## 2 漢方処方エキスの日局収載

### 1. 局方の役割

薬事法第2条第1項における「医薬品」の定義の1つ目に「日本薬局方に収められている物」とある。日局の役割は時代とともに変遷してきているが、薬事法第41条に「厚生労働大臣は、医薬品の性状及び品質の適正を図るため、薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて、日本薬局方を定め、これを公示する」と規定され、また同法第56条には「日本薬局

方に収められている医薬品であって、その性状又は品質が日本薬局方で定める基準に適合しないものについては、販売、製造、陳列等を禁止する」旨が規定されている。すなわち、日局は我が国の医薬品の品質を保証する法令であり、かつその判断基準を明確にするために必要な公的基準と位置付けられる。

近年の日局作成基本方針には、「保健衛生上重要な医薬品の全面的収載」が必ずうたわれている。ところが漢方処方エキスは、2006年の第十五改正の時点まで日局に収載されていなかった。汎用されている漢方薬の現状を考慮すれば、このことは意外であるが、近代における漢方医学の歴史を振り返るとき、あるいは天然物由来製剤の規格設定の難しさを勘案するとき、それは致し方ないことであったかもしれない。

### 2. 近代日本における漢方医学

漢方医学は主に漢代および明代の中国伝統医学に強く影響を受け、日本独自の発展を遂げた医学体系であり、江戸時代までは日本の医療の中心であった。明治政府の西歐化政策により、漢方医学は医学教育の科目から外され、西洋医学に基づく教育を受けた者のみに医師免許が与えられることになった。これ以降、漢方医学が医学教育に復帰するのは、2001年に提出された「医学教育モデル・コア・カリキュラム—教育内容ガイドライン」に「和漢薬を概説できる」の項目が織り込まれた約100年後のことである。当然のように漢方医は激減し、漢方医学は衰退を余儀なくされたが、一部の医師、薬剤師、研究者および漢方薬製造者・販売者の継続的活動により、そして何よりも国民のニーズにより、漢方は近代以降も我が国の医療において一定の役割を果たし続け、1967年の4処方(当帰芍薬散、十味敗毒湯、葛根湯、五苓散)の薬価収載を皮切りに、1987年に

は148処方保険診療可能な医療用医薬品として承認されるまでに復活した。

このような経緯から、漢方薬が積極的に日局へ収載されることはなく、戦後間もなく編纂された国民医薬品集が1961年に日局七の第二部として組み込まれた際、そこに収載されていた三黄散、小青竜湯、葛根湯および小半夏加茯苓湯の4処方が日局製剤となったのみである。この4処方も、1979年のスモン訴訟後の薬事法改正に伴い、日局十より削除されている。

### 3. 日局改正の審議体制

日局は1886年に発布されて以来、医学・薬学の進歩、関連法令の新設・改正、あるいは時局の変化に伴い度々改正されている。1971年の第八改正以降は5年ごとの改正期間が踏襲され、さらに近年の著しい学問水準の進歩に対応するため、第十二改正からは5年の改正期間内に2回ずつの追補が発行されている。現在の日局改正の審議体制は、厚生労働省薬事・食品審議会の日本薬局方部会と医薬品医療機器総合機構の日本薬局方原案審議委員会により構成され、原案審議委員会には様々な専門性を持つ委員会が設置されている(図1)。

漢方薬の日局収載に関する審議は生薬等委員会が担当し、生薬等(A)委員会は漢方薬を含む生薬等の新規収載品目に係る事項を主に扱い、また生薬等(B)委員会は、既収載品目の各条の変更および生薬総則や一般試験法等の生薬全体に関する方針等を扱っている。さらに、漢方処方の日局収載に係る事項に特化した「漢方処方の局方収載原案作成に関するワーキンググループ(以下、処方WG)」が、厚生

労働科学研究の一環として原案審議委員会の枠外に設置されている。

### 4. 漢方処方エキスの日局原案作成作業

2003年に、日本漢方生薬製剤協会(以下、日漢協)、東京生薬協会、日本生薬連合会、日本薬剤師会および日本薬局方調査会(当時)(現在は原案審議委員会)のメンバーから構成される処方WGが組織され、第十五改正収載に向けた検討が開始された。まず使用量の多い医療用漢方処方エキス(中間原料)から検討されることとなり、その構成生薬がすべて日局に収載されていることを原則とし、生産動態上位等を条件として優先収載品目が選定された。日本名は「〇〇エキス」として処方そのものとは区別することとし、英名は日本東洋医学会、日本生薬学会、和漢医薬学会等と共同歩調をとり、漢方処方名ローマ字表記法(standard kampo formula nomenclature)<sup>3)</sup>にまとめられた表記を用いることとされた。各条の構成は、1日量当たりの指標成分の定量値、製法、性状、構成生薬の確認試験、純度試験(重金属、ヒ素)、乾燥減量、灰分、指標成分の定量法、貯法で構成され、定量法は原則的に3成分を指標とするものとされた。漢方薬の製造原料としての生薬は、既に150品目を超えて日局収載されているが、漢方処方エキスに関する本格的な公定規格設定は過去に例がない。そのため、処方WGおよび生薬等委員会をきつ戻りつして進められた当時の仕事量は膨大であったと聞く。

### 5. 日局収載処方および収載予定処方

生薬等委員会より提出された収載原案は、図1に示す組織における審議を経て了承され、2006年発

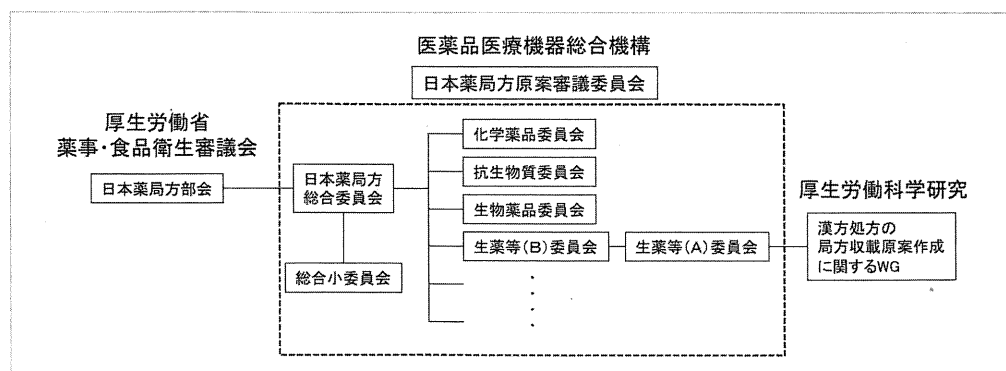


図1 日本薬局方の審議体制と漢方処方エキスの日局収載原案作成に係る組織(2011年1月)

行の日局十五に6品目(葛根湯, 加味逍遙散, 柴苓湯, 大黃甘草湯, 補中益氣湯, 苓桂朮甘湯)の処方エキスが収載された。さらに, 第一追補および第二追補においてそれぞれ2品目(桂枝茯苓丸, 半夏厚朴湯)および3品目(牛車腎気丸, 真武湯, 八味地黄丸)が追加され, 2011年4月施行の日局十六では11品目(黄連解毒湯, 柴胡桂枝湯, 柴朴湯, 芍薬甘草湯, 十全大補湯, 小柴胡湯, 小青竜湯, 釣藤散, 麦門冬湯, 無コウイ大建中湯, 六君子湯)の処方エキスが追加され, 現在も更なる追加収載の作業が進行中である。医療用漢方製剤が148品目承認されていることを勘案すると, 日局収載された処方数はまだ十分ではないが, 生産動態上位の品目を優先的に収載していることもあり, 日局十六までの22品目で医療用漢方製剤総売上額の約6割がカバーされている。

### 3 一般用漢方製剤承認基準の見直し

#### 1. 漢方薬の承認

漢方薬の原料は天然物由来の生薬であり, 生薬は産地, 気候, 収穫時期等により成分分量がばらつきやすい。また, 漢方薬は多成分系である上に, 多くの場合, 個々の効果に対応する有効成分が明らかに

されておらず, その本質を成分レベルで規定することは困難である。さらに, 漢方薬にとっての先発品は長い使用経験の中で引き継がれてきた「概念」であり, 実在するものではない。これらは, 漢方の立場からすれば特に違和感はないが, 西洋科学を基盤とする薬事法の承認システムにおいて, 有効成分を主体とした品質評価や先発品との同等性評価を行うことは難しい。

これらの天然物由来医薬品としての特殊性を考慮し, 国は医療用漢方製剤の承認申請に際して, 「医療用漢方製剤の取扱いについて」(1980年薬審第804号通知別添)に従った承認申請書の作成と「標準湯剤との比較試験に関する資料について」(1985年薬審二第120号通知)に基づく資料の提出を求めている。ここでは, 古典(成書)の処方に従って調製された湯剤を標準湯剤とし, これを先発品と見立てて, 原則的に2つ以上の指標成分の定量値をもって同等性について検討することが規定されている。一般用漢方製剤の承認申請においても, 製造方法, 規格および試験方法等は, 医療用漢方製剤の取り扱いに準ずることとされている。

一方, 漢方薬の有効性と安全性は数百年あるいは千年を越える使用経験により保証されており, これは長くても百年の歴史しか持たない化学薬品と比較

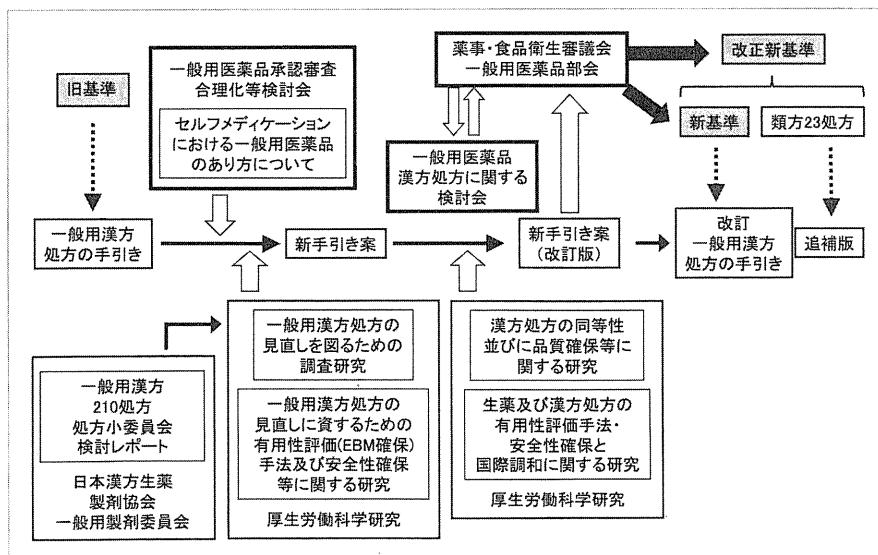


図2 一般用漢方製剤承認基準の発出に至る経緯

一般用漢方製剤製造承認申請内規(旧基準)の見直しと, 一般用漢方製剤承認基準(新基準および改正新基準)の制定について。略称および詳細は本文を参照のこと。

して優位な点である。これらを考慮して、一般用漢方製剤の承認申請の場合、従来は1965年代末に当時の厚生省より公表された「一般用漢方処方210処方の承認審査内規」(以下、旧基準)、そして現在は2010年薬食審査発0401第2号通知「一般用漢方製剤承認基準の改正について」(以下、改正新基準)に適合する漢方処方については、有効性および安全性の根拠となる臨床試験成績等に関する資料は要求されないことになっている(図2)。ただし、上記に該当しない一般用漢方製剤は、新一般用配合剤の区分で承認申請することになる。

一方、医療用漢方製剤について一般用のような承認基準は存在しないが、2005年薬食審査発第0331009号通知「医薬品の承認申請に際し留意すべき事項について」において、「漢方製剤については、適切な成書からの当該処方の引用をもって配合理由の根拠を示す資料に代えることができる」と規定されていることから、条件が整えば臨床試験等が不要となる。ただし、それ以外は化学薬品と同様に新医療用配合剤としての資料が要求されるため、天然物由来である医療用漢方製剤にとって新規申請のハードルは極めて高い。

## 2. 一般用漢方処方の手引き

前述のとおり、一般用漢方製剤の承認審査は、旧基準および旧基準の公表から間もない1975年に厚生省薬務局監修の下に出版された「一般用漢方処方の手引き」<sup>4)</sup>を参照しつつ行われてきた。旧基準とは、日本の成書にある700近くの処方から一般用医薬品にふさわしいものとして選定された210処方について、その成分(構成生薬)および分量、用法および用量、効能または効果等の具体的な承認基準を公表したものであり、一般用漢方処方の手引きは、旧基準の内容に詳細な処方解説および参考文献(成書)の情報等を追記してまとめられた書籍<sup>4)</sup>である。

## 3. 一般用医薬品承認審査合理化等検討会中間報告書

高度経済成長期を経た我が国は、生活環境および衛生観念の改善と医学・薬学の進歩により、世界有数の長寿国となった。その一方で、生活様式の欧米化と人口分布の高齢化は、生活習慣病や認知症の増加など疾病構造に変化をもたらした。これらの要因

に加え、社会の高度情報化と生活の質(QOL)の追求等により、自らの健康に強い関心を持つ国民が増加し、軽度な疾病の予防や生活の質の改善・向上などを目標とした、一般用医薬品によるセルフメディケーションの考え方が広がりつつあった。厚生労働省では、このような国民の新たなニーズに対応し得る一般用医薬品の育成を考え、1992年に一般用医薬品承認審査合理化等検討会を開催し、中間報告書として「セルフメディケーションにおける一般用医薬品のあり方について」を公表した。本中間報告書には「漢方薬・生薬の活用」の項目も盛り込まれ、疾病構造の変化に対応した「一般用漢方処方の見直し」が提言された。

## 4. 一般用漢方処方の手引きの見直し

一般用医薬品承認審査合理化等検討会の提言に先立ち、1980年代半ばより日漢協では「一般用漢方処方の手引き」の見直し作業が進められ、その検討結果は1999年に一般用製剤委員会の報告書「一般用漢方210処方処方小委員会検討レポート」(以下、日漢協レポート)としてまとめられている。

一方、上記の提言を受けて、2003年度から3年間、厚生労働科学研究において研究班が組織され、「一般用漢方処方の見直しを図るための調査研究」が行われた。本調査研究班は国立医薬品食品衛生研究所生薬部長・合田幸広を班長とし、日本東洋医学会、和漢医薬学会、日本生薬学会、日本薬剤師会等に関係する医師および薬剤師(寺沢捷年、中田敬吾、花輪壽彦、三上正利、佐竹元吉)および日漢協関係者等を班員とし、日漢協レポートを基礎資料として、疾病構造の変化等に対応した追加・削除処方の選定とともに、新規追加候補処方を合わせた全298処方の処方構成、用法・用量、効能・効果、処方解説、参考文献情報等の検討が行われた。その検討結果は、「一般用漢方処方の手引き」を見直す形でまとめられ、2006年に「新一般用漢方処方の手引き案」(以下、新手引き案)として報告された。「一般用漢方処方の手引き」の見直しの方針は他所で詳細に記述されているが、<sup>5-8)</sup>ここでは簡潔に紹介する。

まず、疾病構造の変化に対応して、多くの附子製剤を含む85処方が新規に選択された。また、一般用の処方であっても、陰陽、虚実、気血水、五臓等

の漢方独特の病態認識によって判断された「証」に基づいて用いられることが、有効性、安全性を確保するために重要と考えられるため、内用するすべての処方の特効・効果に対して「証」を反映した「しぼり(制限)」の表現が付与された。体力の有無については多くの人が自分自身で判断可能であるため、主に虚実の概念を基盤とする体力表現(体力虚弱で、やや虚弱で、体力中等度で、比較的体力がある、体力充実して、の5段階)がすべての「しぼり」に導入された。「胃アトニー」等の社会一般で用いられなくなった用語は、「胃腸虚弱」等の分かりやすい表現に変更された。さらに、文献の再検討等により有用な効能・効果が抽出され、臨床漢方医の確認を取りつつ、100余の処方に対して新たな効能・効果が追加された。例えば、旧基準における加味平胃散の効能・効果が「(しぼり)胃がもたれる傾向のある次の諸症：(症状)食欲不振、胃アトニー」であるのに対し、新引き案では「(しぼり)体力中等度で、胃がもたれて食欲がなく、ときに胸やけがあるもの次の諸症：(症状)急・慢性胃炎、食欲不振、消化不良、胃腸虚弱、腹部膨満感」に変更提案されている。

引き続き、2006年度に開始された新しい厚生労働科学研究において研究班が組織され、新引き案の一部見直し・改変と原稿の完全電子ファイル化が行われ、2008年に「新一般用漢方処方の手引き案(改訂版)」(以下、新引き案(改訂版))として報告された。

#### 5. 一般用漢方製剤承認基準の発出

上述の新引き案(改訂版)を基に、薬事・食品衛生審議会の一般用医薬品部会において「一般用漢方処方に関する承認における基準の改正について」の討議が開始された。本部会の討議では、第一段階として旧基準に存在する210処方(実数は、加減方の分離・統合により213処方)が対象とされた。その検討結果は医薬食品局審査管理課長が招集する「一般用医薬品漢方処方に関する検討会」において、一般用医薬品としての適性を指標に検討され、さらにパブリックコメントを踏まえ、最終的な旧基準の改定案が一般用医薬品部会で了承された。その結果を受け、2008年9月30日に薬食審査発第0930001号

通知「一般用漢方製剤承認基準の制定について」(以下、新基準)が発出された。次いで、新引き案(改訂版)から新基準収載処方(213処方)に相当する部分が抜き出され、新基準発出の過程で加えられた修正・変更部分が更新された上で、日本公定書協会監修ならびに日本漢方生薬製剤協会編集として、2009年6月に「改訂一般用漢方処方の手引き」が出版された。<sup>7)</sup>

#### 6. 一般用漢方製剤承認基準の改正

新基準発出に引き続き、一般用医薬品部会において、新規追加候補85処方の中から、旧基準213処方の加減方に相当する23処方の追加が検討され、「一般用医薬品漢方処方に関する検討会」およびパブリックコメントの公募を経て、23処方の追加収載が認められた。そして、新基準213処方と合わせた236処方について、2010年4月1日に改正新基準(前出)が発出され、その解説書として「改訂一般用漢方処方の手引き、平成22年4月1日通知(加減方追加)対応追補版」が2010年8月に出版されている。<sup>8)</sup> さらに、全く新規の27処方についても既に一般用医薬品部会の了承を得ており、近々通知が発出されるものと思われる。

## 4 おわりに

漢方処方エキスの日局収載と一般用漢方製剤承認基準の見直しは、漢方薬の品質を確保し、我が国の医薬分野における漢方の立ち位置を再確認し、ひいては国際社会における漢方医学の独自性を堅持する上で非常に重要な出来事である。漢方医学は中国伝統医学に端を発するが、国内で数百年の年月をかけて独特の発展を遂げ、もはや中国医学とも韓国医学とも異なる独自性を持つことは明らかである。しかし、東洋以外の地域から traditional Chinese medicine (TCM) として同一視される懸念がいまだに払拭されず、また同じ東洋文化圏の中でも標準化の波にさらされている。このような状況において、漢方薬およびその原料生薬等が自国の法令に規定されていることは最大の防御手段であり、逆にそれを欠く場合は最大の弱点となり得る。

国際社会において日本の文化たる漢方の独自性を



確保するために、漢方薬の局方収載を推進することは極めて重要である。そして、その文化を継承し、国民の多様な健康ニーズに応えつつ、漢方医学が更に発展を遂げるためには、医療従事者における漢方医学の普及とその理解の深化が必要と思われる。既に全国 80 の医学部において漢方医学の講義が導入され、8 割以上の医師が漢方薬を日常的に処方している。6 年制薬学教育の中で、あるいは薬剤師に対する卒業後教育の中で、これまで以上に充実した漢方医学教育が実践され、漢方医学に基づく医療においても薬剤師が活躍できる状況となるよう願ってやまない。

#### 参考文献

- 1) 漢方薬処方実態調査, 日本漢方生薬製剤協会, 2008.
- 2) 漢方使用実態及び漢方に関する意識調査, 日経メディカル, Online, 2010.
- 3) 津谷喜一郎ほか, 日本東洋医学雑誌, 56, 611-622(2005).
- 4) 厚生省薬務局, “一般用漢方処方の手引き,” 日本製薬団体連合会漢方専門委員会編, じほう, 東京, 1975.
- 5) 合田幸広, 袴塚高志, 月刊薬事, 43, 823-833(2009).
- 6) 合田幸広, 袴塚高志, 医薬品情報学, 11, 210-216(2010).
- 7) 日本公定書協会, “改訂一般用漢方処方の手引き,” 日本漢方生薬製剤協会編, じほう, 東京, 2009.
- 8) 日本公定書協会, “改訂一般用漢方処方の手引き, 平成 22 年 4 月 1 日通知(加減方追加)対応追補版,” 日本漢方生薬製剤協会編, じほう, 東京, 2010.

## 講義室

### 医用電子工学講義・演習

今の学生諸君や若手薬学研究者はご存じないと思うが、私が学生の頃(25 年ほど前)までは、特定の科目や演習・実習の追加で薬学卒業者に臨床検査技師の国家試験受験資格が付与された。薬学生であればもちろん薬剤師免許の取得を第一と考える学生が多いなか、受験資格だけでも得ようと、必要な選択科目の 1 つとして開講された「医用電子工学講義・演習」を受講する学生が大勢いた。私は別段、臨床検査技師の国家試験受験資格を得るつもりはなかったが、当時お世話になっていた講座の先生が「医用電子工学講義・演習」の担当であり、お手伝いもかねて、「医用電子工学講義・演習」を受講した。確か工学部 1, 2 年次程度の内容と説明された記憶がある。抵抗、コンデンサー、真空管、トランジスタ、オペアンプなど、大部分の学生(恐らく全員)にとってはまったく馴染みのない電子素子の話のオンパレードであった。演習では、これらの電子素子を利用して、増幅器や発振器を作製したが、説明どおりに配線・ハンダ付けを行っただけで、動作原理の理解など相当怪しいものであっ

た。その後、私は担当の先生の講座に所属し、幾ばくかの電子工作の手ほどきを受け、素人に若干毛の生えた程度の電子工作はできるようになった。

実学志向が強くまた安価に既製品が手に入る現在、自分の専門とはかけ離れた知識や技術の修得は敬遠される。共同研究が全盛であり、時間節約と称してキット製品を利用することが多い。もちろんこれらを否定するわけではなく、私の講座でも随分とキット製品にはお世話になっている。しかし学生諸君や若手研究者には、是非「いつか役に立つかもね」と大らかに考え、幅広く学んでほしい。

上記の電子工作の技術は、講座を立ち上げたこの 5 年間に随分と予算面で私を援助してくれた。さらに留学時、ポスドク仲間に電子工作を手ほどきしたが(上記の演習での増幅器程度のもの)、彼がラボを立ち上げた移動の際に、その作品を大事そうに抱えて持って行く姿を今でも覚えている。その後、彼とは約 20 年に及ぶ共同研究が続いている。

愛知学院大学薬学部教授 村木克彦

診 断 と 治 療 [第 99 卷 ・ 第 5 号] 別 刷

2011 年 5 月 1 日 発 行

発 行 所 株 式 会 社 診 断 と 治 療 社

---

1. 日常診療でまず使ってみてみたい漢方ベストチョイス 15

KeyWords

# がん化学療法副作用緩和 (末梢神経障害) — 牛車腎気丸

- がん化学療法の副作用
- 末梢神経障害
- 牛車腎気丸

Author <sup>もりやじんじ</sup> 守屋純二\*1, <sup>やまかわじゅんいち</sup> 山川淳一\*1, <sup>もとおよしはる</sup> 元雄良治\*2 \*1金沢医科大学総合内科学 \*2同 腫瘍内科学

## Headline

1. がん化学療法の副作用である末梢神経障害は完全に治癒することは極めて困難であり、患者のQOLを損う原因となるだけでなく、治療の継続自体が困難となる場合もある。
2. 抗がん薬による末梢神経障害に対しては現在根本的な治療がなく、日常生活の注意を含めた対症療法になることが多い。
3. 薬物療法ではビタミン剤、抗けいれん薬、消炎鎮痛薬、麻薬性鎮痛薬などが用いられるが、漢方薬である牛車腎気丸の併用が自覚症状改善に有効との報告がある。

## はじめに

がん化学療法は作用機序によりいくつかの種類に分類されるが、基本的にはがん細胞が細胞分裂を行うときに作用し、がん細胞のDNAの合成や複製を阻止することでがん細胞を死滅させるという働きをもっている。

がん細胞は増殖力が旺盛な細胞であり、正常細胞よりも抗がん薬の作用を受けやすいといえるが、細胞分裂は正常細胞でも行われ、特に細胞回転の速い正常細胞もこの影響から逃れることができず、抗がん薬治療ではほとんどの場合、悪心・嘔吐、脱毛、口内炎、下痢、骨髄抑制等の副作用がみられる。現在は優れた制吐薬が開発され、悪心・嘔吐などはかなり軽減できるようになったが、使用する薬剤により末梢神経障害や腎障害、聴覚異常などの長期にわたる後遺症が現れる場合もある。特に末梢神経障害には決め手になる対策が見つかっておらず、現在は薬剤の減量か休薬、中止しかないとされており、治療を継続している間はしびれそのものをなくすことは難しく、患者のQOLを大きく損ねることから日常生活での注意などを含めた対症療法を

行う。本稿ではがん化学療法により生じた末梢神経障害に対して改善効果を示す牛車腎気丸の有効性と使用のポイントについて示す。

## がん化学療法における末梢神経障害の病態

抗がん薬でも特にビンカアルカロイド系製剤やタキサン系製剤などの微小管阻害薬は、それぞれがん細胞内の微小管の重合・脱重合を阻害するが、正常神経細胞の微小管にも同時にダメージを与え、神経症状を引き起こす。プラチナ製剤は神経細胞の軸索に障害をきたすと考えられている。これにより手足のしびれなどの症状が起こることがあり、“末梢神経障害”とよばれる。代表的な症状には四肢末端のしびれ感の他に知覚性運動失調、深部腱反射の低下、筋力の低下などがある(表1)<sup>1)</sup>。これらの症状は極めて主観的な感覚のため、その訴えには個人差が大きい。手足の先にピリピリ・ジンジンするような痛みやしびれを感じる、電気が走るような痛みがある、触れている感覚がなくなる、熱い・冷たいがわからなくなる、手足に力が入らない、物がつかみにくくなる(服のボタンが留

表1 薬剤による末梢神経障害の分類と発症機序

	臨床症状	原因となる薬剤例	想定されている発症機序
axonopathy	手袋-靴下型の感覚障害や遠位筋優位の筋萎縮を呈する。	パクリタキセル ビンクリスチン コルヒチン	微小管阻害作用による軸索輸送障害 コエンザイムQ10低下による抗酸化作用の減弱
		HMG-CoA 還元酵素阻害薬	セレノプロテイン生成抑制による構造保持障害 ホメオスタシスの破綻
neuronopathy	後根神経節が障害されるため、おもに感覚障害を呈する。 顔面や体幹等の軸索長の短い神経が障害されることも多い、回復は悪い。	シスプラチン カルボプラチン オキサリプラチン	Bax蛋白やチトクロームCなどが関連するミトコンドリア障害による後根神経節のアポトーシス
myelinopathy	運動障害を呈することが多い。末梢神経伝導速度の低下や時間的分散、伝導ブロックを示す。 感覚障害は軽微なことが多い。	アミオダロン	Schwann細胞内への薬剤やその代謝物の蓄積
		タクロリムス インターフェロン- $\alpha$	T細胞系の活性化による自己免疫的機序

(文献1)より)

表2 末梢神経障害を起こしやすい代表的な抗がん薬

一般名	商品名 (® マーク詳略)	適応がん種
パクリタキセル	タキソール	卵巣がん、非小細胞肺癌、乳がん、胃がん、子宮体がん
ドセタキセル	タキソテール	乳がん、非小細胞肺癌、胃がん、頭頸部がん
ビンクリスチン	オンコビン	白血病、悪性リンパ腫、小児腫瘍、多発性骨髄腫、悪性星細胞腫、神経膠腫
シスプラチン	ランダ ブリプラチン プラトシン	睾丸腫瘍、膀胱がん、腎盂・尿管腫瘍、前立腺がん、卵巣がん、頭頸部がん、非小細胞肺癌、食道がん、子宮頸がん、神経芽細胞腫、胃がん、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍など
オキサリプラチン	エルブラット	治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がん

められない、箸を持たない)、歩いていると転ぶなど多様である。また、症状の継続による不安感の増強など、神経症状に続発する問題もみられる。

細胞障害性抗がん薬のなかでは、タキサン系製剤(パクリタキセル、ドセタキセル)、ビンカルカロイド製剤(硫酸ビンクリスチン)、プラチナ(白金)製剤(シスプラチン、オキサリプラチン)などが、この副作用の出やすい薬剤として知られている(表2)。オキサリプラチンでは脊髄後根神経節細胞がアポトーシスを起こすことが明らかにされている。

多くの場合、末梢神経障害で問題となる点は、抗がん薬投与の治療を続けている限り症

状が持続し、治療が終わっても完全に症状は消失せず、治療に長期間かかる場合も多いことである。患者側の対策としては手足に冷感、しびれ感がある場合、冷えがしびれ感を増長させることが多いので暖かい手袋や靴下を身につけて保温し、末梢循環の改善を図ることが推奨されている。特にプラチナ製剤のオキサリプラチンは寒冷刺激で誘発されるという特徴をもっているため、冷たいものを飲んだり、冷たいものに触れたりするという行為は避ける必要があり、肌が冷たい外気にさらされないよう“末梢を冷やさないこと”がポイントとなる。

現在のところ抗がん薬による末梢神経障害に対する治療法は確立しておらず、一般的な

薬物療法としてはしびれ症状の緩和のためにビタミンB製剤（B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>製剤）やCa、Mgの併用投与が有効な症例も報告されており<sup>2)</sup>、神経性の痛みに対しアミトリプチリンをはじめとする三環系抗うつ薬やカルバマゼピンなどの抗けいれん薬、非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）やステロイドなどを用い、疼痛が強い場合はモルヒネなどの麻薬性鎮痛薬を使用するなどの対症療法が中心となっている。

### 漢方治療の適応とエビデンス

上肢神経障害の症状に対する薬物治療として以上のような西洋薬に併用し、漢方薬の牛車腎気丸の有効性も数多く報告されている<sup>3)</sup>。

乳がんにおけるパクリタキセルの末梢神経障害に対して牛車腎気丸のエキス製剤（ツムラTJ-107）を使用すると80%以上の例でしびれ、疼痛など何らかの症状が緩和したという報告<sup>4)</sup>や、卵巣がんや子宮体がんに対してパクリタキセルとカルボプラチン併用治療にみられた末梢神経障害に対しても、牛車腎気丸により自覚症状改善効果が認められたと報告がある<sup>5)</sup>。

また、大腸がんの代表的な化学療法であるFOLFOX（folinic acid, fluorouracil, oxaliplatin）は、その中心となるオキサリプラチンに特有の副作用として末梢神経障害があり、治療を継続するにつれて使用されたオキサリプラチン投与量に応じ、手足のしびれや冷感などの症状が高頻度にみられる。軽症であれば治療を継続できるが、重症の場合には薬剤減量、中止となるケースも存在する。これに対し、牛車腎気丸が症状を軽減できるという研究結果が報告された<sup>6)</sup>。

この研究では進行・再発大腸がん患者においてオキサリプラチンに関連した末梢神経障害に対する牛車腎気丸の効果を検証するため、2005年8月～2008年1月にFOLFOX4また

はmFOXFOX6を施行された進行・再発大腸がん患者90名を対象とした。そして、使用した補助療法により、A群（11名）：補助療法としてFOLFOX施行期間中牛車腎気丸を7.5 g/day（分2または3）を投与、B群（14名）：補助療法としてFOLFOX施行期間の前後1日ずつにCa/Mg製剤を点滴投与、C群（21名）：補助療法として牛車腎気丸とCa/Mg製剤の両方投与（投与法は上記と同じ）、D群（44名）：補助療法は行わない、の4群に分け、レトロスペクティブ（後向き）に比較・検討した。

解析項目として、オキサリプラチンの累積投与量が500 mg/m<sup>2</sup>を超えた時点の末梢神経障害発生率、期間全体における末梢神経障害発生率とその程度、50%の患者が末梢神経障害を発生したオキサリプラチンの累積投与量（TD50）、治療成功期間、投与できたオキサリプラチンの総用量・平均値・中央値を評価した結果、4群間では人数にばらつきがあったが患者背景には差は認められなかった。

結果は治療期間全体を通じて投与できたオキサリプラチンの総用量・平均値・中央値は、いずれもA群（牛車腎気丸投与群）で最も多かった。オキサリプラチンの累積用量が500 mg/m<sup>2</sup>を超えた時点の末梢神経障害発生率は、A群50.0%、B群100%、C群78.9%、D群91.7%で、A群で最も少なく、D群との間に有意差があった（ $p=0.002$ ）。全体の末梢神経障害発生率もA群で最も少なく、D群との差は有意であった（ $p<0.001$ ）。TD50は、A群765 mg/m<sup>2</sup>、B群255 mg/m<sup>2</sup>、C群340 mg/m<sup>2</sup>、D群255 mg/m<sup>2</sup>であり、末梢神経障害が発生するまでに最も多くの量を投与できていたのはA群だった。治療成功期間は牛車腎気丸を用いたA群とC群で、用いなかった群に比べて約2か月間長く（A群177日、B群122日、C群183日、D群127日）、末梢神経障害による治療中断率も低かった（A群0%、B群42.9%、C群19.0%、D群22.7%）。

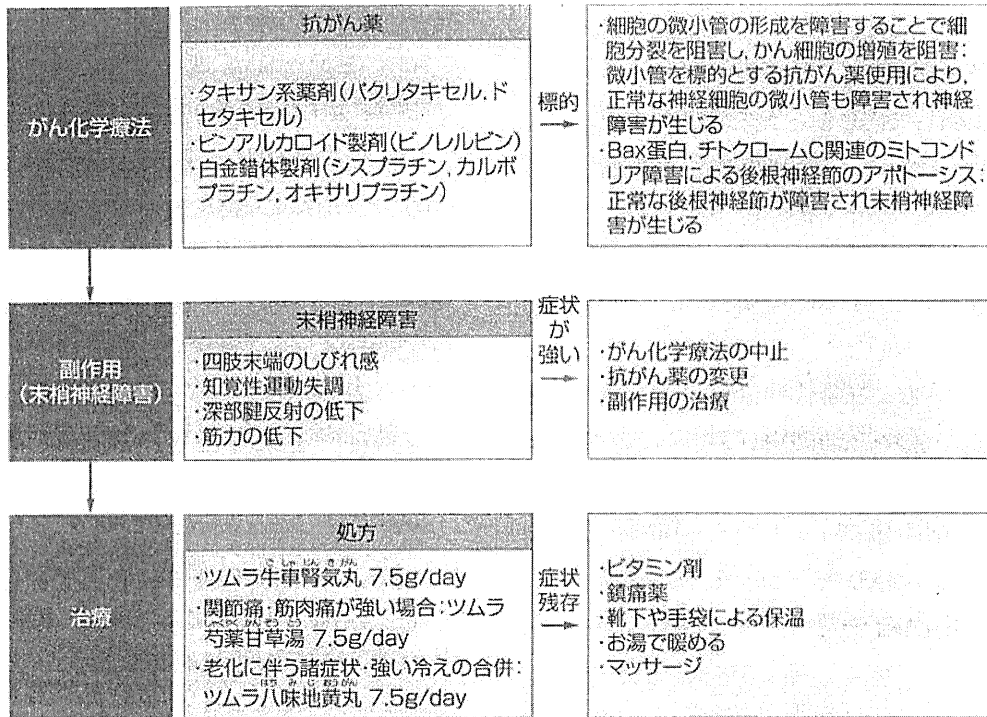
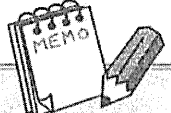


図1 がん化学療法による末梢神経障害の対策と牛車腎気丸の使用

表3 処方例

a) ツムラ牛車腎気丸エキス顆粒 (2.5 g/包)	7.5 g 分3 食前	
b) ビタミンB製剤 (B <sub>6</sub> , B <sub>12</sub> )		
c) グルコン酸Ca/硝酸Mg		

なお, A群では骨髄抑制による中断率18.2%と他の3群よりも高かったが(0~7.1%), 全体での治療継続率は最も高かった。この有害事象の原因は牛車腎気丸ではなく, オキサリプラチンおよび5-FU®の総投与量が他の群よりも多いためと考えられた。

現在, さらに有用性を証明するため国内46施設でオキサリプラチンの末梢神経障害に牛車腎気丸の効果を検証する二重盲検第三相試験が行われている。

### 牛車腎気丸のビューポイント(図1,表3)

牛車腎気丸は地黄・山茱萸・山薬・沢瀉・牡丹皮・茯苓・附子・桂皮・牛膝・車前子の10種類の生薬を組み合わせられており,

地黄・山茱萸・山薬・沢瀉・牡丹皮・茯苓の六つは六味丸という処方である。六味丸は加齢変化に伴う疲労感, 頻尿, 口渴などの諸症状の改善に使用され, 六味丸に附子・桂皮を加えたものが八味地黄丸となる。附子と桂皮はともに血液の循環を促進し, 体を温めるとされる。附子には鎮痛作用やしびれを改善する効果があり, したがって八味地黄丸は加齢に伴う諸症状に加えて冷えが強い場合に使用されることが多い。

八味地黄丸に牛膝と車前子を加えた処方が牛車腎気丸であり, 牛膝は特に下肢の血液循環を改善し, 車前子は利尿作用によってむくみに効果があるとされ, 牛車腎気丸は八味地黄丸の効能に加えてむくみ, しびれ, 関節痛

に対する効果が強化されている処方である。つまり、牛車腎気丸は血液循環をよくし、体を温めて鎮痛作用やむくみを軽減する効果のある漢方薬であり、通常腰痛や関節痛が強く、浮腫傾向が目立つ場合に用いられ、坐骨神経痛や糖尿病性神経障害など末梢血行障害の関与が疑われるものに頻用され、その有効性が示されている<sup>7)</sup>。

また、この他に芍薬甘草湯はこむらがえりや生理痛など様々な筋肉痛に対して使用される漢方薬であるが、パクリタキセルなどによる関節痛や筋肉痛に対して芍薬甘草湯の有効性を示す報告もあり<sup>8)</sup>、抗がん薬による末梢神経障害や筋肉痛を完全に抑えることは困難であっても、ビタミン剤や鎮痛薬等の治療に加えて牛車腎気丸や芍薬甘草湯などの漢方薬を併用することにより自覚症状の改善効果が

高まることが期待できる。

## おわりに

がん化学療法による末梢神経障害に対する根本的な治療は確立されていないが、症状が発生した際には早期に発見・把握し、症状が進まないよう適切に対応する必要がある。症状を緩和する可能性のある薬物療法やセルフケアの方法があることを患者に知らせ、回復には時間がかかることをきちんと説明し、患者が障害とうまく付き合えるように援助していくことが大事である。

また、今後抗がん薬による神経毒性に関する研究が進んでいくにつれて、今回紹介した牛車腎気丸の有効性の証明や、より有効な副作用緩和治療の発見が望まれる。

- 文献 1) 河野 豊, 他: 薬物による神経障害: 3 末梢神経障害の機序. 日本内科学会雑誌 96 (8): 19-24, 2007
- 2) 榊原隆志, 他: FOLFOX 療法による末梢神経障害に対する予防策の多施設実態調査—愛知県病院薬剤師会オンコロジー研究会第4分科会の取り組み—. 癌と化学療法 36 (8): 1315-1320, 2009
- 3) 下屋浩一郎, 他: パクリタキセル投与に伴う末梢神経障害に牛車腎気丸が著効した1例. 漢方診療 18 (3): 61, 1999
- 4) 高島 勉: 乳癌におけるパクリタキセルの末梢神経障害への牛車腎気丸の応用. 癌の臨床 51 (1): 58-59, 2005
- 5) 田畑 務: 婦人科悪性疾患におけるパクリタキセルの末梢神経障害への牛車腎気丸の応用. 癌の臨床 51 (1): 60, 2005
- 6) Kono T, et al.: Efficacy of gosyajinkigan for peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in patients with advanced or recurrent colorectal cancer. eCAM December 1, 2009 (オンライン版)
- 7) 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 (7): 294, 1991
- 8) 藤井和之: 上皮性卵巣癌に対する Paclitaxel 併用化学療法の末梢神経障害に対しての芍薬甘草湯の効果. 癌と化学療法 31 (10): 1537-1540, 2004

著者連絡先 (〒920-0293) 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学総合内科学 守屋純二

# 消化器の臨床

*Clinics in Gastroenterology*

別 刷

● Vol.14 No.3 2011 (2011年6・7月号) ●

ヴァン メディカル



特集・漢方による消化器疾患治療のポイント —日常臨床でどう使いこなすか—

漢方による消化器疾患治療のポイント

# 肝胆膵疾患

山川淳一\*・守屋純二\*・元雄良治\*\*

## Summary

漢方治療では小柴胡湯の副作用は覚えておきたい。小柴胡湯は1990年代前半までに慢性肝炎に漫然と使用され、間質性肺炎の死亡例が報告された。インターフェロン(IFN)との併用禁忌、肝硬変・肝癌あるいは肝機能障害で血小板数が $10万/mm^3$ 以下の患者に禁忌となった。小柴胡湯は、体力・病期をよく考慮すれば有用な薬剤である。また、肝硬変に伴う随伴症状に対して漢方治療が有効であり記載した。慢性膵炎に対する柴胡桂枝湯の効果に関しては、抗炎症・抗アポトーシス・抗線維化・抗酸化などの作用機序が分子レベルで解明されている。

## Key Words

小柴胡湯／間質性肺炎／慢性肝炎／慢性膵炎／柴胡桂枝湯

## はじめに

### 1. インターフェロン(IFN)- $\alpha$ と小柴胡湯の併用により副作用が生じた時代背景

小柴胡湯による間質性肺炎死亡例は、漢方薬には副作用はないという印象で使用していた医師に衝撃を与えた。この「小柴胡湯事件」は、全国紙の1面にも掲載されたが、小柴胡湯は約100万人の日本人に投与されたとも言われている。医療用漢方製剤（健康保険適用薬）のほとんどが肝炎に使用できるにもかかわらず、小柴胡湯だけが使われたことを考える必要がある。体質・症状などを考慮せず、

「慢性肝炎には小柴胡湯」という「病名漢方」的な使い方の結果である。これをきっかけに小柴胡湯はIFNとの併用による間質性肺炎発症のリスク増大が報道され、漢方医以外には頻用される薬剤ではなくなってしまった。このような背景があるにもかかわらず、現在、8割以上の医師が日常の診療に漢方薬を用いているものの、漢方医学の考え方に基づいて処方されているとは言いがたい状態にある<sup>1)</sup>。

### 2. 肝胆膵疾患に有効な漢方治療

肝胆膵疾患に有効な漢方治療に関するエビデンスが集積されつつある。この領域では、悪性腫瘍を除けば、慢性肝炎・慢性膵炎である。以下、この2つの疾患に用いられる柴胡

\* 金沢医科大学総合内科学 講師

\*\* 金沢医科大学腫瘍内科学 教授

剤と補剤を中心に記載する。

## 慢性肝炎

### 1. 抗ウイルス療法

IFNはC型肝炎ウイルス(HCV)を排除できる唯一の薬剤であったが、2004年12月からはペグ・インターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)の併用も可能となり、抗ウイルス効果が高まった。難治例とされるHCV serotype 1型・高ウイルス量の患者でもPEG-IFN・RBV併用療法で約5割の患者においてウイルスが除去できるようになった<sup>2)</sup>。しかし、IFNは治療効果も高いが、副作用も多く、治療を中断しなければならない症例もある。そこで、漢方薬によって軽減可能な2つの症状(副作用)を説明する。

#### 1) インフルエンザ様症状

インフルエンザ様症状はIFN本来の作用でどの製剤でも出現する。多くは注射後、38℃以上の発熱と悪寒・戦慄を伴う。発熱は注射を続けると徐々に認めなくなる。頭痛や関節痛、倦怠感の症状を伴うこともある。

#### インフルエンザ様症状に麻黄湯

C型肝炎のIFN治療によるインフルエンザ様症状に麻黄湯を併用したところ劇的に症状が緩和され、構成生薬の麻黄(Ephedrae Herba)がIL-6やIL-1 receptor antagonistを増加させ、症状を緩和するとの報告<sup>3)</sup>がある。

#### 2) 血球減少

白血球減少と血小板減少はIFN投与により高頻度に見られ、特に注意を要する副作用である。通常IFN投与後1ヵ月頃までに最も低値となり、やや改善していく場合もある。

通常型のIFNよりPEG-IFNの方が血球減少の副作用が強くなる。血球減少によりIFNを減量しなければならない場合もあり、PEG-IFNの場合減量基準が決められている。IFNばかりでなくRBVにも副作用があり、RBVを内服すると、多くの症例で貧血が起こる。RBVが赤血球内部に蓄積し、赤血球膜の脆弱化と溶血性貧血を誘発するからである。

#### リバビリンによる貧血に対する漢方治療

筆者ら<sup>4)</sup>は、IFN+RBV療法による貧血に対する人參養榮湯の軽減効果をランダム化比較試験(RCT)にて検証した。人參養榮湯の抗酸化作用による赤血球膜保護作用と、それによる溶血性貧血防止の意義を検討した。C型肝炎患者23例を人參養榮湯投与群と非投与群に無作為割付した。その結果、抗ウイルス効果には有意差はないが、有意な貧血軽減効果を認めた。人參養榮湯の併用はその貧血軽減効果からC型肝炎のIFN+RBV療法における有用な補助療法として報告している。また、Shoら<sup>5)</sup>は貧血に対して十全大補湯の併用を推奨している。十全大補湯には骨髓の造血幹細胞の分画(増殖)を促進させるという報告があり、IFN+RBV療法時の結果ではあるが、Hbの低下を軽減し、減量または中止症例を減らす可能性を報告している。

### 2. 肝庇護療法

肝炎の活動性を抑えるために、内服薬であるウルソデオキシコール酸(UDCA)、十全大補湯・小柴胡湯などの漢方薬、注射薬である強力ネオミノファーゲンシー<sup>®</sup>(SNMC)などが用いられている。多羅尾ら<sup>6)</sup>は、IFN療法で治療が完結しないC型肝炎患者のうち、十全大補湯の適応となり、しかも従来のSNMC、UDCAさらには両者の併用療法でもALT平均値が原則として80単位未満に下降

しない67症例を対象として、十全大補湯がALTを有意に低下させることを報告している。

慢性肝炎に対する小柴胡湯の薬理作用は、肝細胞のDNAの障害を引き起こす8-OHdGの産生抑制作用<sup>7)</sup>や肝線維化抑制作用<sup>8)</sup>を含め多岐にわたる。関塚ら<sup>9)</sup>は、小柴胡湯投与開始時より線維化マーカーを3年間の長期にわたり定期的に追跡できたC型慢性肝炎患者93例に関して、その有用性を検討している。慢性活動性肝炎(CAH)、慢性持続性肝炎(CPH)ともに小柴胡湯投与によりALT値の低下を認め、CAHでは40%強の症例で線維化マーカーが正常化し、CPHではPIIPが69%、7Sコラーゲンが92%で正常化した。山内<sup>10)</sup>は、HBe抗原陽性B型慢性肝炎患者14例に対し、小柴胡湯単独もしくは桂枝茯苓丸を加えて長期間投与したところ、10例(71.4%)にe抗原の陰性化(SN)、そのうち3例でe抗体へのセロコンバージョン(SC)を認めた。SNやSCに伴って、全例でトランスアミナーゼ値は正常化し、 $\gamma$ -グロブリン値なども徐々に正常化する例が多かった。

## 肝硬変

### 1. 肝硬変に伴うこむら返りに 牛車腎気丸

こむら返りは、運動後、糖尿病、甲状腺疾患、電解質異常、肝硬変などさまざまな原因で起こる。肝硬変では23~88%の頻度で認められ、ダントロレンナトリウム、エペリゾンなどの効果が報告されているが、これらの副作用を考えると肝硬変では使いにくい。漢方製剤では、芍薬甘草湯の効果はRCTによって証明されているが、偽アルドステロン症などの副作用を生じやすくなる。筆者ら<sup>11)</sup>は12

例の肝硬変患者(男性5例、女性7例、50~73歳、平均65.1歳、代償期8例、非代償期4例)について検討した。成因はC型9例、B型・アルコール性・自己免疫性各1例で、牛車腎気丸を最低2週間経口投与した。結果として、こむら返りは12例中8例で1週間以内に消失した。症状消失までの期間は平均10.5日であり、副作用としては1例でのみ腹部不快感が自覚されたが、中止するほどではなかった。

### 2. 肝硬変に伴う女性化乳房痛に 葛根湯

肝硬変に伴う女性化乳房はスピロラクトン、ケトコナゾールなどでも誘発される。疼痛・圧痛・患者の要望があれば治療の対象になる。テストステロン、タモキシフェンなどの有効性が報告されているが、種々の副作用もみられる。非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)投与は胃粘膜障害が危惧され、有効で安全な治療法が望まれる。筆者ら<sup>12)</sup>は3例の肝硬変に伴う女性化乳房痛を対象に葛根湯を投与したところ、女性化乳房痛が全例で1週間以内に消失したことを報告している。

## 慢性膵炎

### 慢性膵炎の治療と漢方薬

筆者らは慢性膵炎の経口治療薬として保険適用になっている柴胡桂枝湯の作用機序が不明であったことから、分子生物学的アプローチを試みた<sup>13~19)</sup>。自然発症慢性膵炎モデルであるWBN/Kobラットに6種類の漢方薬(柴胡桂枝湯・半夏瀉心湯・加味逍遙散・六君子湯・当帰湯・牛車腎気丸)を経口投与したところ、柴胡桂枝湯で非投与群に通常みられる12週齢での膵炎の発症が完全に抑制され、そ

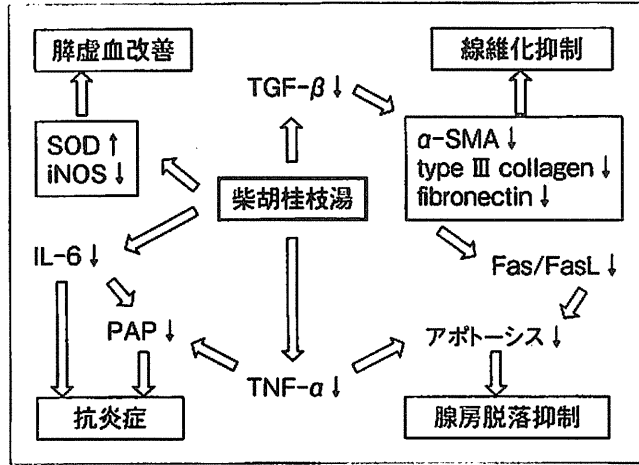


図1 柴胡桂枝湯の膵炎治療効果の分子機構

の後の膵線維化や腺房脱落も有意に抑制された。また、血清アミラーゼ値の上昇ならびに膵組織中の pancreatitis-associated protein (PAP) mRNA の発現が抑制された。さらに、PAP 以外にもサイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6 など) やケモカインの発現抑制を見出したことから抗炎症作用が示唆された。アザン染色からみた膵線維化改善や TGF- $\beta$ ,  $\alpha$  平滑筋アクチン, III 型コラーゲン, ファイブロネクチンなどの線維化関連因子の発現抑制により抗線維化作用を確認した。TUNEL 法や Fas, Fas リガンドなどのアポトーシス関連因子の発現抑制より膵腺房細胞に対する抗アポトーシス作用が示唆された。最後に superoxide dismutase (SOD) の発現増加と iNOS 発現抑制により抗酸化作用を確認した。以上より、柴胡桂枝湯は抗炎症・抗線維化・抗アポトーシス・抗酸化の4つの作用機序により慢性膵炎に有効であると考えられた (図1)。

### 肝胆膵疾患と柴胡剤の使い分け

小柴胡湯には7種類の生薬が配合されており、柴胡はサイコサポニンのステロイド様作用によって抗炎症作用を示す。小柴胡湯の属する柴胡剤について概説する。柴胡の配合さ

れたものは柴胡剤 (または和解剤) と言われ、少陽 (胸脇) にある病邪に用いられる。定義は構成生薬中の柴胡と黄芩の二味の方剤を柴胡剤と定義する。柴胡剤のなかから症状や体質を考慮し処方を選択する。柴胡剤で繁用されるのは小柴胡湯であるが、柴胡桂枝湯、加味逍遙散、補中益気湯の方がより便利で応用の広い処方である。小柴胡湯より病状が実したのものには腸管に便が滞ってくるので、胸脇苦満や往来寒熱、嘔吐の症状とともに便秘・腹部膨満感がみられ大柴胡湯が用いられる。また、小柴胡湯から虚の方向へ進むと自汗・盗汗・疲労・食欲不振がみられるようになる。柴胡剤は肝の血液浄化作用・解毒作用を助けるので駆瘀血薬と併用することが多く、加味逍遙散はその代表処方になる。

### おわりに

以上、肝胆膵疾患における漢方治療の実際とエビデンスとなるデータを示した。いま一度、抗ウイルス療法などの西洋医学的治療に漢方を併用することの意義を考えたい。漢方治療は症状や体質を重視し、「患者を診察しながら」処方を選択することを原則に使用するとよい。一般に炎症性疾患の初期から中期