

ネット de ひでさん塾 <第 13 回>

大変長らく更新を行わず申し訳ありませんでした。本当に久しぶりに「ネット de ひでさん塾」を配信致します。

2012 年 9 月 1、2 日に東京・北里大学薬学部で第 29 回和漢医薬学会学術大会が開催されました。大会長の花輪壽彦氏（北里大学東洋医学総合研究所所長）は挨拶で和漢医薬学会の原点について述べています。それは 1967 年に和漢医薬学会の前身である「和漢薬シンポジウム」の旗揚げで発起人の一人である山村雄一氏が「この会は『証』という言葉を使わない会にしたい」と述べたことです。この「証の論理」をひとまず棚上げにしようという考え方は、研究者同士が共通の科学的議論ができるようにするため、「証」を持ち出すと自己完結的な議論になってしまうと花輪氏は話していました。しかし、その舌の根も乾かぬうちに「でも『証』が重要であることを否定するものではないので誤解しないでもらいたい」と追加した瞬間、私個人の感覚ではありますが、会場全体に白けた空気が漂ったように感じました。

そもそも「証」が漢方薬処方の **decision-making** に必須であるという考え方は古来よりあったものではありません。その歴史は思いのほか新しく、気血水理論ですら昭和の時代になってから提唱された考え方です。そもそも個々人の感覚に大きく依存している「証」を科学的に定義することはできません。お互いに認識している「証」を擦り合わせることも不可能です。科学的手法には、実証性と再現性がなければなりません。この点が曖昧なものを基準に据えている体系は、決して普遍的なものになりませんし、漢方理論がチンプンカンプンだと言われるのも、この曖昧さがその原因の一つだと考えます。

大建中湯が米国 FDA により治験薬として認可されて臨床治験が進行中であるなど、漢方薬を取り巻く環境は大きく変化しており、旧来の漢方医学的思考法から科学的思考法への変換ができなければ、漢方薬の未来はないかもしれないという分岐点にさしかかっています。「証の論理をひとまず棚上げにする」などという生ぬるい対応をしている時期ではなく、「証の論理」は医史学の中に移動させて、漢方薬は科学的手法のみで解明していくというコンセンサスを確立することが急務であると考えます。

本元博史博士と私は最近のメールの交換で、「漢方薬」という術語を今後も使っていくのは漢方薬のグローバル化の障碍になるという認識で一致し、それに代わる術語を提唱しようと頭を捻っています。私個人としては漢方薬が超多成分であることと、体内に入った後に複雑な代謝経路をとりますが、全体としては特異度の高い、単一または複数のベクトルを持ったシステムとして作用するという意味を込めて「超多成分薬剤システム (supermulticompound drug system)」という術語を暫定的に使うことにしました。ここで使用している「超」という字はいずれ取れることを前提としています。すなわち、漢方薬を構成している多数の化合物が全て必須であるはずはなく、数種類あるいは十数種類あるいは数十種類の化合物があれば、元の漢方薬と同等の作用を示す薬剤が作れるのではないのでしょうか。例えば傷寒論の最初に出てくる方剤は桂枝湯ですが、2,000 年以上前の時代の生薬の成分や品質の均等性は、現代に比べるとかなりばらつきが大きかったことは容易に想像できます。しかし、傷寒論に書かれている桂枝湯の効果と現代の桂枝湯の効果はほとんど同じであるとすれば、core となる化合物は昔と今でも共通で、その数はそれほど多くないと考えられます。同等の作用を示すのに必要な化合物が決まり、その数がそれほど多くないとなれば、「超多成分薬剤システム」の「超」の字が取れて単に「多成分薬剤システム (multicompound drug system)」になります。「超」の字にはこのような意味が含まれています。漢方薬と同等の薬剤が工場で生産されるようになると、もはや生薬畑は必要なくなり、漢方薬の作用機序の解明も加速度的に進むと思われれます。今は夢物語のような話ですが、こんな方向性が現実となる時まで、現役で漢方薬に関わっていたいと思います。

第 29 回 和漢医薬学会学術大会 観戦記

学会の発表で私が聞いたものについて要約とコメントを徒然なるままに書いてみました。あくまでも私見であり、サイエンス漢方処方研究会理事長としての公式見解ではないことをお断りしておきます。

【特別講演 2】河野透先生（札幌東徳洲会病院先端外科センター）：米国臨床治験薬になった漢方、その魅力と最新のエビデンス

＜要旨＞米国の FDA（食品医薬品局）が、これまで決して認めようとしなかった合剤である大建中湯（TU-100）を初めて臨床治験薬として認可した。全米で展開されているのは、機序解明、炎症性腸疾患・術後腸管運動改善・過敏性腸症候群の臨床治験であり、その契機となったのは大建中湯の薬効機序に関する分子レベルの研究である。大建中湯レベルの機序解明が進んではないが、新薬では十分対処できていない抗がん剤の有害事象に対する DB-RCT としては、口内炎に対する半夏瀉心湯（HANGESHA 試験）、末梢神経毒性に対する牛車腎気丸（GONE 試験、GENIUS 試験）の効果をみる試験が行われている。

＜コメント＞素晴らしい内容の講演で、今回の学会では出色の内容であった。作用機序に関しては、TU-100 は TRP(transient receptor potential)チャネル(特に、TRPA-1 と TRPV1) を刺激しているとの説明があった。TRP チャネルは、直接的に、もしくは受容体を介して間接的に種々の生理活性物質により活性化されるセンサータンパク質として働く。また、様々なタンパク質と相互作用することで、自身のイオン流入を細胞内シグナルとして効率的に伝えるシグナル複合体形成の足場としても働く。我々の持論である漢方薬は抗炎症薬であるという点についても、「漢方薬は Th1 でも Th2 でも炎症を起こしている機転に作用し、TNF- α やインターロイキンを抑制している」との説明があり、河野先生の立ち位置と我々のそれが同じ土俵にあることを再確認した。

【特別講演 3】尾崎博先生（東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室）：消化管炎症と運動機能障害：運動と免疫機能を担う筋系細胞の生理と病態
＜要旨＞消化管壁には脊髄に匹敵する神経細胞が存在し、第二の脳と呼ばれるほど精密な制御を受けて運動機能を調節している。消化管に存在するマクロの運動系としては、カハール介在細胞と PDGF 受容体陽性の線維芽細胞様細胞が

ネットワークを構築して平滑筋層の興奮伝搬の役割を果たしている。平滑筋細胞は、Th1 型の炎症では運動能が抑制され、Th2 型の炎症では収縮能が亢進する。線維芽細胞は、静止時には星形の形状をとるが、組織傷害時には活性化型となり、遊走能、収縮能、増殖能を獲得して傷口をふさぎ、また各種サイトカイン、細胞増殖因子、炎症メディエーターを産生分泌し、消化管粘膜炎症そのものに深く関わる。

<コメント>消化管が炎症で荒廃したときには、消化管細胞が消化吸收という本来の機能を放棄して形状を変化させ、傷害された部位に遊走して組織の修復を最優先するという、腸管で起こっているダイナミックな世界を示されたのは、刮目すべきポイントであった。

【学会貢献賞受賞講演】堀江俊治先生（城西国際大学薬学部薬理学研究室）：和漢薬・伝承民間薬の作用点としてのカプサイシン受容体：基礎研究による秘宝の探索

<要旨>和漢薬・伝承民間薬の作用機序を研究すると実は新しく発見された key molecule に作用していたという知見が続々と報告されている。演者のグループも、天然薬物の作用点が熱刺激受容体 transient receptor potential vanilloid type 1 (TRPV1；別名 カプサイシン受容体、バニロイド受容体)であることを驚きを持って見出した。健胃薬の作用機序は、生姜成分が知覚神経の TRPV1 に作用して胃保護機能を亢進することを見出した。TRPV1 発現神経賦活が、胃の知覚情報を中枢に伝達するプロセスで、軸索・軸索反射性に胃粘膜防御機構を増強すると考えられる。炎症性腸疾患病態動物モデルでは、TRPV1 発現神経の線維数が増えることより、炎症は TRPV1 発現神経の数と感受性を変化させ、内臓知覚過敏を引き起こしているであろうという仮説に到達した。

<コメント>堀江先生が行っているような作用機序の解明によって初めて、和漢薬・伝承民間薬の真の素晴らしさが分かるのであって、古典をいくら熟読しても和漢薬・伝承民間薬の本質は理解できないと考える。抄録には記載がないが、和漢薬・伝承民間薬の微小循環改善作用の作用機序に関して、従来言われてきた一酸化窒素 (NO) の関与については、NO は主に太い血管に作用して血液循環を改善しているが、微小循環では EDHF (endothelium-derived hyperpolarization factor; 内皮由来過分極因子) が主役である可能性を示唆した。微小循環改善については、その改善作用を持つ漢方薬が EDHF の分泌促進

を行っているエビデンスを見つけることが今後の研究の課題であろう。

【和漢医薬学とがん】 済木育夫先生（富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学分野）：漢方薬によるがん転移の抑制とその機序

＜要旨＞十全大補湯、四物湯は macrophage を介して、補中益気湯は NK 細胞を介して肝転移を抑制する。NSCLC/SCLC 肺がんでは、人参養栄湯は縦隔リンパ節転移を抑制するが、十全大補湯や補中益気湯にはそのような作用はない。標的の転移臓器の違いにより漢方薬の効果が異なること、すなわち漢方薬の効果発現のための「場あるいは環境因子」などの差異、あるいは用いたマウスの系統差、すなわち「体質」の差に基づく漢方薬の効果発現の違いなどが考えられた。漢方医学的な病態認識としての「証」に関わる因子として、ストレス、腸内細菌などがあげられ、漢方薬の効果発現に大きく影響している。

＜コメント＞済木先生の業績は高く評価されるものである。研究材料として漢方薬を使っているが、その内容は純粋にサイエンスに基づいているものである。しかし、考察を行う場面になると「証」という言葉をあえて用いたり、「体質」というような定義不能な言葉を使ったりする意図がよく分からない。

元雄良治先生（金沢医科大学腫瘍内科学）：集学的・全人的がん医療における和漢医薬学の役割

＜要旨＞漢方診療は患者を全人的に診察することを前提に、自覚症状・他覚所見を漢方医学的にとらえながら豊富な処方群の中から最適な薬剤（方剤）を選択する。基礎医学的エビデンスの例としては、シスプラチン誘導性食欲不振ラットモデルに六君子湯を投与すると、血漿中アシルグレリン値が上昇し、食欲不振が改善する。この他には、十全大補湯が TS-1 による骨髄抑制を軽減し、嗅覚障害に加味帰脾湯、味覚障害に補中益気湯の効果が認められている。パクリタキセルによる神経障害は axonopathy であり軸索だけが障害を受けているので牛車腎気丸が有効であるが、オキザリプラチンによる神経障害は neuropathy であり神経全体が障害を受けるので牛車腎気丸では効果がない。

＜コメント＞がんの副反応対策としての漢方薬の重要性を多数のエビデンスを交えて紹介しているのは流石である。しかし、患者を全人的に把握するというのは具体的にどのような診療行為を指すのかが不明である。そもそも全人的という言葉が定義されていない。また、患者を把握するのに現代医学が用いてい

るアプローチ法よりも漢方医学的アプローチが有用であるというのであれば、それぞれのアプローチ法を定義した上で比較研究を行うべきで、決してこのような重要な事項を情緒的に考察してはいけないと思う。

CCT 2012 Surgical ランチョンセミナー

2012年11月4日にCCT 2012 Surgical ランチョンセミナーに講師として招かれました。心臓血管外科の学会に漢方の演題がランチョンではありますが、登場するのは恐らく初めてではないかと思えます。一見ミスマッチと思われますが、心臓外科でも血管外科でもその実態は動脈系外科であり、動脈系を治しても微小循環とその先の静脈系がうまく流れなければ、患者さんは決して調子よくならないことを、心臓血管外科医はよく分かっていたのです。微小循環改善薬としての桂枝茯苓丸を紹介したところ、会場の雰囲気が一変し、思い切り食いついて来たことが実感されました。主な内容と、私の友人で日本のカリスマ心臓外科医のひとりである南淵明宏先生の心温まるコメントを「ツムラ漢方スクエア」の記事から引用してみました。

CCT 2012 Surgical ランチョンセミナー
平成24年11月4日(日)開催 神戸国際展示場(神戸市)

期 日 平成24年11月4日(日)
会 場 神戸国際展示場(神戸市)
座 長 道井洋吏先生(札幌心臓血管クリニック 院長)

CCT(Complex Cardiovascular Therapeutics)2012 Surgicalが去る平成24年11月2日(金)～4日(日)の3日間にわたり、神戸国際展示場(神戸市)にて開催された。ここでは4日(日)に行われたランチョンセミナーでの井齋偉矢先生(静仁会静内病院)による「漢方で治す! 心臓術後患者の諸症状」と題した講演のあらまし、およびプログラムを企画されたおひとりであるCCT世話人の南淵明宏先生(東京ハートセンター)のコメントを紹介する。



座長: 道井洋吏先生



漢方で治す！ 心臓術後患者の諸症状

座長:道井洋吏先生(札幌心臓血管クリニック 院長)



超多成分薬剤システムである漢方薬の効果を検討

井齋 偉矢 先生(医療法人静仁会 静仁会静内病院 院長)

漢方薬は超多成分薬剤システム

漢方エキス製剤は、HPLCで分析すると多数の化合物の集合体であることがわかる。漢方薬は多数の化合物がシステムとして作用する、“超多成分薬剤システム”であり、薬剤として極めてユニークな特徴を有する。漢方薬という名称自体が、ある意味普及を妨げている面もあるのではないかと考えている。薬理学的な構造や作用を考慮して超多成分薬剤システムという名称を提唱したい。

作用としては、漢方薬の服用により、体内では多数の化合物が各作用点において“スイッチ”をオンにするので、スイッチは連続して押し続けられることになり種々の作用を示すことになる。その結果、生体内のタンパク質との相互作用が起こり、さらにほかのタンパク質に働き、その連鎖が薬物として作用し効果を発揮する。なぜ多成分が四散せずにシステムとして作用するのかといった点がまだ明らかになっていない。今後の研究課題である。また、漢方薬は抗炎症作用を基本としている。炎症を迅速に立ち上げる、過剰な炎症を抑制する、炎症で壊れた組織を修復するといったところまで作用が及ぶ。漢方薬の超多成分薬剤システムとしての今後の課題は、すでに確立されている多くのエビデンスのさらなる集積に加え、作用機序の解明がより重要と考える。

漢方薬の処方例として、術後せん妄に対する抑肝散、術後肝障害に対する小柴胡湯・茵陳蒿湯、微小循環障害に対する桂枝茯苓丸などがある。さらに循環器系疾患に対する、各種方剤によるワンポイント処方による効果も期待できるので以下に紹介する。

術後せん妄に対する抑肝散の効果を検討

術後せん妄について、最近の報告¹⁾では、高齢者に多くみられ、認知機能レベルへの影響などが指摘されており、せん妄がある群では、せん妄がない群と比較して、術前の認知機能のレベルに戻らなかった患者さんの割合が有意に高率であることが示されている。その機序として、手術のみならず種々の炎症の結果、炎症性サイトカインのTNF- α が脳に作用し発現すると推測されている。当報告の総括では、心臓手術後にせん妄を来した患者さんの最適な回復のためには、新しい治療法と個々の患者に応じたりハビリテーションプログラムが必要となると記載されているが、具体的な対策は示されていない。術後せん妄の対策の現状としては、向精神薬や睡眠導入薬による抑制などがあげられ、通常、1週間程度をしのげば落ち着くとされているが、その間の患者家族や看護師の負担は著しい。

術後せん妄に対する漢方薬として、抑肝散の効果が期待できる。抑肝散はグルタミン(Glu)酸神経系における神経細胞外液のGlu濃度上昇の抑制、セロトニン(5-HT)神経系における5-HT_{1A}受容体のパーシャルアゴニスト作用、および5-HT_{2A}受容体のダウンレギュレーションを介した神経細胞内5-HT濃度の上昇などの機序を介し、広義の怒り、せん妄、攻撃性を改善させる。適応症としては、認知症の問題行動、術後せん妄、ADHDなどの発達障害、怒りによる腰痛などがあげられる。

高瀬²⁾の報告では、抑肝散の投与により非投与の場合と比較して、現実感覚、妄想、幻覚、興奮、気分の変動が有意に改善し、抑肝散は高齢者の心臓大血管術後のせん妄抑制効果を有すると結論づけられている。抑肝散の推奨される処方例として、ツムラ抑肝散7.5g/日(2.5g×3回)を可能ならば術前7日間投与し、術後は可及的速やかに投与を再開し、せん妄から離脱しても認知機能が回復するまで継続することがあげられる。抑肝散の効果が不十分な場合は、ハロペリドール5mg静注またはデクスメトミジン塩酸塩6 μ g/kg/時 10分間持続静注を用いる。

超多成分薬剤システムによる術後肝障害、微小循環系などの効果を検討

術後肝障害は、術後経過の遷延、慢性化によって治療が難渋する。術後循環動態の変化(肝のhypoxia)、輸血、麻酔薬・抗菌薬などの薬物の影響、既存の潜在的肝障害の顕在化、感染症の影響などによって生じる。GPTが ≥ 100 以上、T Bilが ≥ 2 mg/dL以上を示す術後肝障害の発生率は17.3%と報告されている³⁾。術後肝障害の従来の治療薬には、ウルソデオキシコール酸(UDCA)、グリチルリチン製剤などがある。

術後肝障害には、小柴胡湯・茵陳蒿湯の効果が期待できる。小柴胡湯には、内臓の活動性炎症に対する抗炎症作用があり、肝/消化管の炎症、気管支/肺の炎症、脳の炎症などの効果が明らかであり、肝炎(肝機能障害)が適応症のひとつである。茵陳蒿湯は、胆汁分泌促進作用、肝細胞アポトーシス抑制作用などにより、肝機能障害、口渴、尿量減少、皮膚掻痒感を改善させる作用があり、適応症は、肝内胆汁うっ滞(黄疸)、肝硬変、口内炎である。術後肝障害で推奨される処方例として、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤注射液60mL/日静注、ウルソデオキシコール酸150mg/日(50mg錠×3回)、小柴胡湯7.5g/日(2.5g×3回)、茵陳蒿湯7.5g/日(2.5g×3回)があげられる。

循環器疾患は、動脈系は現代医学(インターベンション、抗凝固薬、血小板凝集抑制薬)で奏効が得られるが、微小循環系と静脈系は対応が困難であり、これこそが漢方薬の得意分野である。桂枝茯苓丸は一酸化窒素(NO)の産生刺激、NO合成酵素(NOS)の転写誘導、EDHF(内皮由来過分極因子)産生刺激などの機序によって微小循環改善作用を示す。

漢方薬のワンポイント処方として、動悸・息切れ・易疲労感に対する炙甘草湯、動悸に対する三黄瀉心湯、拡張期血圧上昇に対する七物降下湯、狭心症ではない胸痛に対する当帰湯などの効果が明らかとなっている。



世話人コメント

心臓外科医に漢方！

～「患者をしっかり診なさい！」とのメッセージがずっしりと

南淵明宏先生（CCT世話人、東京ハートセンター センター長）

CCT surgicalは毎年神戸で開催している心臓病治療の実際を学習する集会の心臓外科部門です。2日間の日程は心臓手術のライブ映像を供覧するセッションなど通常の学術集会の枠を超えた盛りだくさんな内容で展開して参りましたが、今年はランチョンセミナーで漢方のお話を井齋偉矢先生から賜りました。あまりの新鮮で斬新なご説明に会場は『目がテン』の状態。聴衆は心底、聞き入ってしまいました。予想通りです。

井齋先生だからできること。まさに井齋ワールドに聴衆は全身どっぷり引き込まれた次第です。「証」にこだわらない処方。漢方薬は超多成分薬剤システム。漢方は即効。炎症作用のコントロールがその薬効の主体。などなど目からうろこの切り口です。具体的には心臓外科手術後に起こる、せん妄、肝機能障害、微小循環障害。そして循環器分野の大多数の患者が訴える動機、息切れ、易疲労感に対するずばりそのものの処方。

言うまでもありませんが、漢方の治療は西洋医学といろいろな意味で正反対。特に心臓外科医療は西洋医学の最たるもの。検査し、はっきりとした客観的所見をもとに手術する。患者さんの症状がなくても冠動脈がつまりそうならバイパス手術。僧帽弁が逆流していれば手術。即物的で合理主義に凝り固まった世界です。しかし反対に症状が激烈であっても検査して異常が発見されなければ心臓外科医は何もできません。心療内科に紹介するのが関の山。そんな正反対の医療ではありますが、やはり心臓外科も人間と言う摩訶不思議で壮大な「小宇宙」を対象にしていることには変わりはありません。今回の井齋先生のご講演はまさに福音でした。

そして何よりも漢方の特徴は患者の症状からすべてが始まることから、患者の視点、そして患者の症状や訴えの細かな観察を基本姿勢とする、医療の原点を改めてお教えいただいたと思います。そうです、そうなのです。井齋先生の講演には本人が意識しなくとも、われわれ心臓外科医全員に「患者をしっかり診ろ！」という叱咤激励のメッセージがこもっていたのです。

常日頃感じていることですが、心臓外科医療とは本当にわがままです。心臓病の患者でも、手術で治せる一部の患者しか関与しません。検査に異常が顕著に顕れなくても、心臓が苦しい～！ と、激しい症状を訴える患者さんに、われわれ心臓外科医は耳を塞いでいるのです。そんな患者さんを、じっくり丁寧に根気よく診る医療者の熱意がわれわれ心臓外科医を支えているのだなあ、とつくづく思い知らされた講演でもありました。

おわりに

去る 2013 年 1 月 13 日に東京渋谷・日本経済大学マリア館でサイエンス漢方処方研究会主催の「抑肝散(加陳皮半夏)シンポジウム」が開催されました。特定の方剤に焦点を当てたシンポジウムとしては、「五苓散シンポジウム（国際東洋医学会日本支部主催）」、「芍薬甘草湯シンポジウム（サイエンス漢方処方研究会主催）」に続く第三弾です。「抑肝散(加陳皮半夏)シンポジウム」の内容は、「ネット de ひでさん塾」の次号で詳しくお伝えします。

例年にない超一級の寒気が日本列島を覆っています。静内も連日早朝は-15℃前後に冷え込んでいます。インフルエンザも流行が始まりました。皆様どうぞ自愛下さい。

医療法人 静仁会 静仁会 静内病院 院長
サイエンス漢方処方研究会 理事長

井齋偉矢