【Letter to the Editor】

ジャワしょうがバングレ：事例研究

Java Ginger Bangle: An Observational Study

鈴木信孝

Nobutaka SUZUKI

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科臨床研究開発補完代替医療学講座

Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical Research
and Development, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

【キーワード】 SARS-CoV-2, COVID-19, ジャワしょうがバングレ, バングレン, 嗅覚障害, 味覚障害

Key words : SARS-CoV-2, COVID-19, Java Ginger Bangle, banglene, anosmia, dysgeusia

はじめに

新型コロナから回復した後も何らかの後遺症が続く人がいることが分かっており、現在日本でも調査が続けられている。イタリアでは、新型コロナと診断された者で、約2ヶ月たっても続いていた症状として、倦怠感、呼吸苦、関節痛、胸痛以外に、咳、嗅覚障害、目や口の乾燥、鼻炎、結膜充血、味覚障害、頭痛、痰、食欲不振、ノドの痛み、めまい、筋肉痛、下痢などが報告されている¹⁾。また、半数以上の患者がこれらの症状を3つ以上有していることも判明している。

さらに、フランスの報告では、COVID-19と診断された279人について、発症から約110.9日後も続いていた症状としては、倦怠感55%、呼吸苦42%、記憶障害34%、睡眠障害31%、集中力低下28%、脱毛20%であり、このうち、記憶障害、睡眠障害、集中力低下といった脳神経症状や脱毛といった急性期にはみられなかった症状も後遺症として報告されている²⁾。

世界各国の研究によると、新型コロナウイルス感染症には100種を優に超える「後遺症」があるという。しかも、それは重症者、無症状者に関わらず発症し得る。倦怠感や呼吸苦はおそらくコロナにより肺組織がダメージを受けたことで説明がつくが、脳神経系の後遺症は最も厄介である。

さて、コロナウイルスが、ヘルペスウイルスやサイトメガロウイルスのように持続感染するとは思いたくないが、可能性はゼロではないであろう。事実、猫のコロナウイルスは腸に持続感染している。また、再感染がこれだけ報告されれば、ワクチンの意味がどこまであるのかについても考えなくては行けない。我々が毎年必ずカゼをひくのを見てもわかる通り、コロナの終生免疫はまず期待できないと思われる。やはり、ワクチン開発とともに、コロナウイルスに対する新しい角度からの根本治療法の開発も同時に進めなければいけないだろう。また、コロナウイルスの後遺症、なかでも神経系の後遺症に対する補完代替医療の探索は今後ますます必要になろう。

ところで、神経細胞を培養すると、最初に種子が根を出すように小さな突起がたくさん出来、これをレメリポディア(lamellipodia)と称する。それがだんだん伸長し、神経突起となる。この神経突起が重要である。神経突起はさらに成長し、あるものは複雑な形態の樹状突起となり、またあるものは突起を太く伸長させ、軸索を形成する。神経と神経の接合部位はシナプスであり、神経伝達物質のやり取りで信号を送ることになる。そして、歳をとるとだんだんと神経突起は委縮し、とうとう互いの神経は接しなくなってしまう。物忘れの始まりだ。脳もだんだんと委縮してくる。

補完代替医療分野で最も難しかったのは、ウイルスと神経疾患の分野である。ウイルスについては、コロナの流行で、抗ウイルス天然物の探索が飛躍的に進んできた。当然、コロナ後遺症の脳障害に役立つ天然物の探索も、飛躍的に進んで行くであろう。これまでシナプスにおける神経伝達物質に関する薬剤は数多く見つけられてきた。しかし、問題は神経突起である。

受理日：2020年12月3日

* 〒920-8640 石川県金沢市宝町13-1 Tel: 076-265-2147 Fax: 076-234-4247 E-mail: pcam@med.kanazawa-u.ac.jp

神経突起が萎縮すれば、神経伝達物質の多少にかかわらず、神経系は大きなダメージを受け続ける。例えば、認知症、パーキンソン病、神経変性疾患、脳卒中の後遺症や新型コロナならば嗅覚・味覚障害、記憶障害、不眠症、うつ症状、不安神経症などが挙げられる。

もしコロナウイルスが人間の脳に侵入し、これを破壊するとすれば、その経路は鼻腔の嗅覚神経から嗅球を経由しているに違いない。げっ歯類で嗅球を破壊すると認知症になるが、これと同じ原理なのだろう。したがって、感染初期に鼻の嗅覚神経叢に集結しているコロナウイルスを殲滅しておかなくてはならない。現状で、点鼻薬の開発は間に合わない。とすれば、有人空間噴霧を用い、ウイルス増殖を抑制させればよいと考える。候補の第一はGSE（グレープフルーツ種子エキス）とお茶のEGCG 脂肪酸モノエステルの交互空間噴霧であろうと推察している^{3,4)}。ワサビマスク^{3,4)}についてはまだ、コロナウイルスに関するデータだけが揃っていない。しかし、ニンニクの匂い^{3,4)}に関してのエビデンスは揃いつつある。

神経突起の伸長や神経細胞の分化促進に期待が寄せられている食材として、ジャワしょうががある。ジャワしょうがについては、現在、本学会と一般財団法人比較統合医療学会の両者で新型コロナウイルスに関する観察研究が行われている。また、これまで様々な知見もそろってきた⁵⁻¹⁴⁾。観察研究では市販品が使われている。ジャワしょうがは、一袋当たり180錠（1錠あたりジャワしょうがエキス20mg含有）入りのものを使用し、摂取は、6-10錠/日、3-4週間経過をみる。もし改善など反応があればさらに4週間継続し、反応が全くなければ初回の4週間で中止するという形式がとられることが多い。いずれ、集積結果は本学会誌でも掲載されることになると思われるが、今回は、ジャワしょうががバングレに関する最近の臨床例を3例報告する。

症 例

Case 1 64歳 男性 病名 感冒後 嗅覚・味覚障害

既往歴として高血圧症があり投薬中である。2019年11月初旬に咳嗽が出現した。咳は乾性で、喀痰や発熱は特にみられなかった。頑固な咳と倦怠感が1週間続き、時々喘鳴もみられたので、近医を受診したところ感冒と診断され、クラリスロマイシン（200 mg）3錠/日7日間が投与された。しかし、その後も咳は続き、発症3週間後に咳は消失した。しかし、その頃から、食べ物の味と匂いがほとんどしなくなり、その状態が3週間続いた。本人の判断で、ジャワしょうが（市販品：一袋当たり180錠入り）6錠/日を7日間摂取したが改善はみられなかった。そこで、10錠/日に増量し、摂取した。嗅覚障害は、ジャワしょうが摂取3週目に突然と回復し始めた。まずは、たとえば線香の匂いが分かるようになり、その後2日以内に味覚も戻り始め、摂取4週間後には完全に回復した。ジャワしょうがは計6週間摂取して中止した。現在のところ嗅覚・味覚障害の再発は認めていない。なお、ジャワしょうがが摂取による副作用も認めなかった。

Case 2 75歳 男性 病名 咽頭癌、嗅覚・味覚障害

既往歴：5年前に前立腺癌になるも手術後完治。高脂血症。

臨床経過：今回、咽頭癌と診断され、放射線と抗癌剤治療目的に2020年1月に入院し、3月31日に退院した。入院2週間前から、放射線治療の副作用で必発するといわれている口内炎の予防目的で市販のハトムギCRD食品（一包あたりCRD 2.1 g、ビタミンB1、B2、B6、B12、葉酸、ビタミンC含有）2包/日摂取開始した。放射線治療は退院後も行われ計35回、抗癌剤（シスプラチン点滴）は計3回施行した。入院中はほとんど口内炎の発生は見られなかったものの、治療が始まって間もなく、嗅覚・味覚障害が発生した。食べ物の味は全くなり、食欲不振もひどく、体重は68 kgから54 kgと急激に14 kg減少した。

発症4ヶ月目からはティーエスワン配合OD錠T25（テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合抗癌剤）を朝2夕2、2週間内服、1週間休薬を反復投与中である。なお、口の渇きに対してサラジェン（5 mg）1日2回と抗アレルギー剤のアレグラ朝1夕1と高脂血症治療剤アトルバスタチン（5 mg）朝1服用中である。

発症7ヶ月目に嗅覚障害は若干回復傾向にあるものの、味覚はほとんど戻らない状態であったため、本人の判断でジャワしょうが（市販品：一袋当たり180錠入り）を7月11日から6錠/日（朝3、夕3）開始し、28日間摂取した。嗅覚障害と味覚障害は若干回復したのでいったん摂取は中止した。ところが、再び嗅覚・味覚障害が悪化したため、9月5日からジャワしょうがの摂取量を10錠/日（朝5、夕5）に増量して、56日間摂取した。摂取3週目からは嗅覚障害はほとんど改善し、味覚も甘味以外は回復した。食欲も改善し、QOLは著しく上昇した。現在の状態は、嗅覚障害はほぼ消失、味覚障害は甘味だけが戻りが悪い状態である。

Case 3 41 歳 女性 病名 右足関節内側～右下腿の神経性疼痛

2019 年 2 月に交通事故にあい、倒れた拍子に軽自動車にゆつくりと右足だけをひかれた。ひかれた時、長めのブーツをはいていたので、右足首の挫創はなかったが、右膝関節裏面の約 5 cm の裂傷は縫合手術を施行された。手術後から右足関節内側～右下腿にかけて強度の疼痛を認め、これは事故による打撲（挫滅）によるものとされた。退院後も同部位に耐えきれない痛みを認めた。医師からは末梢性の神経性疼痛と診断され、鎮痛剤等の投薬を受けたが痛みは消えなかった。事故 2 ヶ月半後に自己判断で、ジャワしょうが（試供品）を 6 錠 / 日（朝 3、夕 3）開始したところ、摂取 10 日目頃より疼痛は徐々に消失し、摂取 3 週目にはほぼ完全に消失した。その後、さらに 4 週間摂取後、中止した。現在、時々鈍痛はあるものの日常生活に支障はない。

考 察

Case 1 は感冒後の嗅覚・味覚障害であり、ジャワしょうがが有効であった可能性を示唆する症例である。また、回復の仕方に特徴があり、摂取 3 週目から急速に 3 日間程度で回復している。Case 2 も嗅覚・味覚障害例であるが、放射線の影響が大きく、また、抗癌剤の内服を継続したためか、味覚障害のうち甘味感覚だけは戻りが悪かった。本例だけではジャワしょうがの有効性を判定することはできないが、今後症例が集積されれば抗癌剤、もしくは放射線治療後の嗅覚・味覚障害に対するジャワしょうがの有用性の有無もはっきりしてくると思われる。なお、ハトムギ CRD は口内炎をはじめ皮膚の潰瘍の予防に効果的な可能性があり、本例でも用いられた。Case 3 は下腿、とくに足首の激痛で苦しんだ例である。おそらく、下腿の末梢神経が事故で圧挫されたためにおきた末梢神経痛と思われ、ジャワしょうがが神経の再生に関与した可能性が高いと考えられた。

ジャワしょうがバングレの機能性は近年急速に明らかになってきた。我々はこれまで小規模ながら、認知機能、パーキンソン病、嗅覚障害等々で臨床観察研究を行ってきたが、印象では摂取 3-4 週目頃から反応がみられることが多く、期待を寄せている。機序から考えれば、ありとあらゆる神経疾患に福音となるかもしれないとも考えている。また、有効成分バングレンについては、物質特許も取得されているので、製薬化も実現してほしいと願っている。ジャワしょうがバングレは、原種の特定とエキスの抽出方法が要である。本食品素材は日本で発見され、日本で開発されたもので、日本にしかない。確かに今は、貴重で高価なものではあるが、将来生産性が向上すれば状況は改善すると考える。

最近、ジャワしょうがの基礎研究に進展がみられた。産総研の脳機能調節因子研究グループは、徳島文理大学薬学部と共同で、ジャワしょうがの抽出成分にヒトの神経細胞の産生を促す効果があることと、その効能発揮に至る仕組みを発見した¹⁵⁾。脳の神経細胞を作り出すヒト神経幹細胞を培養し、その細胞を用いて神経細胞の分化に対するジャワしょうが抽出成分と有効成分の一つであるバングレンの効能を評価したところ、両者に神経細胞への分化と神経突起の伸長を促す作用があることを発見した。さらに、ジャワしょうが抽出成分が細胞内の β -カテニンと呼ばれるタンパク質の機能を活性化することで、神経細胞への分化を促しているという効能発揮の仕組みも突き止めた。脳内の β -カテニンの活性化はアルツハイマー病の症状改善に繋がる可能性があることが報告されているため、今後、アルツハイマー病などの認知症の治療や予防への貢献が期待される。

おわりに

今回、ジャワしょうがバングレが有用と考えられた 3 症例を提示した。新型コロナの後遺症である脳神経障害に対する治療薬はほとんどないのが現状である。ジャワしょうがをはじめ、様々な天然物の中から脳神経領域に役立つものを見つけ出す研究を加速させねばならないと考えた。

参考文献

- 1) Carli A, Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020;324(6):603-605.
- 2) Garrigues E, Janvier P, Kherabi P, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J Infection. 2020;81(6):e4-e6.
- 3) 鈴木信孝, 安川明男. 新型コロナウイルスの補完代替医療 ー補完代替医療領域の観察研究ー. 2020;17(1):95-98.
- 4) 鈴木信孝. ~わたしはこう考える~新型コロナの補完代替医療. 第 1 版. 金沢. 特定非営利活動法人代替医療科学研究センター出版. 2020.
- 5) Matsui N, Kido Y, Okada H, et al. Phenylbutenoid dimers isolated from Zingiber purpureum exert neurotrophic effects on

- cultured neurons and enhance hippocampal neurogenesis in olfactory bulbectomized mice. *Neurosci Lett*. 2012;513(1):72-77.
- 6) Kubo M. Search of Neurotrophin-mimic Natural Products for Prevention and Treatment of Neurodegenerative Disease. (article in Japanese). *Yakugaku Zasshi*. 2015;135(10):1147-1152.
 - 7) Kubo M, Gima M, Baba K, et al. Novel neurotrophic phenylbutenoids from Indonesian ginger Bangle, *Zingiber purpureum*. *Bioorg Med Chem Lett*. 2015;25(7):1586-1591.
 - 8) Nakai M, Iizuka M, Matsui N, et al. Bangle (*Zingiber purpureum*) Improves Spatial Learning, Reduces Deficits in Memory, and Promotes Neurogenesis in the Dentate Gyrus of Senescence-Accelerated Mouse P8. *J Med Food*. 2016;19(5):435-441.
 - 9) Kato E, Kubo M, Okamoto Y, et al. Safety Assessment of Bangle (*Zingiber purpureum* Rosc.) Rhizome Extract: Acute and Chronic Studies in Rats and Clinical Studies in Human. *ACS Omega*. 2018;3(11):15879-15889.
 - 10) Brillatz T, Kubo M, Takahashi S, et al. Metabolite Profiling of Javanese Ginger *Zingiber purpureum* and Identification of Antiseizure Metabolites via a Low-Cost Open-Source Zebrafish Bioassay-Guided Isolation. *J Agric Food Chem*. 2020;68(30):7904-7915.
 - 11) 鈴木信孝, 許鳳浩, 上馬場和夫. ジャワしょうがバングレ. 日本補完代替医療学会誌. 2019;16(1):1-6.
 - 12) 許鳳浩, 上馬場和夫, 浦田哲郎ら. ジャワしょうが抽出物摂取の軽度認知障害に対する影響. 日本補完代替医療学会誌. 2018;15(1):65-66.
 - 13) 鈴木康朗, 加藤榮信, 鈴木信孝ら. ジャワしょうがバングレのマウス小核試験. 日本補完代替医療学会誌. 2019;16(1):49-52.
 - 14) 加藤榮信, 鈴木康朗, 鈴木信孝ら. ジャワしょうが (*Zingiber purpureum*) と通常のしょうが (*Zingiber officinale*) の成分比較. 日本補完代替医療学会誌. 2019;16(1):67-69.
 - 15) Hirano K, Kubo M, Fukuyama Y, et al. Indonesian Ginger (Bangle) Extract Promotes Neurogenesis of Human Neural Stem Cells through WNT Pathway Activation. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4772. doi: 10.3390/ijms21134772.