整形外科領域の疼痛疾患に対する ブシ末の有用性について

中永士師明

秋田大学医学部統合医学講座救急・集中治療医学分野，秋田，〒010-8543 秋田市本道1-1-1

Efficacy of Aconite Tuber Powder in Patients with Arthralgia and Somatic Pain

Hajime NAKAE

Department of Integrated Medicine, Division of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University School of Medicine,
1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan

Abstract

Heat-treated and detoxified Aconite tuber has many useful properties such as analgesic, diuretic, and cardiotonic effects. Two hundred forty-seven patients were treated with Aconite Tuber powder (1.5-8.0 g/day) added to Kampo extract granules. The Visual Analog Scale (VAS) was used for the assessment of its pain-relieving effect. One hundred two patients improved dramatically (the pre/post administration VAS ratio was less than 50%), 84 improved (between 51 to 75%), and 61 did not improved (more than 76%). Three patients (1.2%) showed adverse reactions, such as tongue numbness, squeezing sensation of the bladder, anasarca. These reactions were not serious. This study suggests that Aconite tuber powder can be used more widely, especially for arthralgia and somatic pain with coldness in elderly patients.

Key words : aconite tuber powder, aconitine poisoning, prospective study, arthralgia, somatic pain

要旨

【目的】トリカブトの塊根を湿熱処理したブシ末は四肢・体幹の冷えや痛みに用いられる。疼痛性疾患に対して漢方エキス剤に加えてブシ末を処方し，治療効果と安全性について検討した。【対象と方法】修治ブシ末を247例（男性94例，女性153例）に処方（1.5-8.0g/日）し，4週間後の効果を判定した。効果判定には Visual Analog Scale（VAS）を用いた。投与前に比べて4週間後のVASが50%以下であれば著効，51-75%であれば有効，76%以上もしくは4週間以内に処方を変更した場合は無効と判定した。【結果】ブシ末に関して著効102例，有効84例，無効61例で，著効と有効を合わせると75.3%であった。副作用は3例（舌のしびれ，膀胱絞扼感，全身浮腫）に認められた（1.2%）。【結語】今回の検討では重篤な副作用は認められず，疼痛疾患に対して高齢者に対するブシ末の有効性と安全性を確認しえた。

キーワード：ブシ末，附子中毒，前向き研究，疼痛性疾患

緒言

附子はトリカブト属植物の塊根から調整され，鎮痛，温熱，新陳代謝賦活，強心，利尿などの作用を目的に使用される。附子にはアコニチン，ジェサコニチン，ヒパコニチン，メサコニチンなどのアルカロイドが含有されており，鎮痛作用にはメサコニチンが中心的役割を果たしている。一方，アコニチン型ジェステルアルカロイドには洞房結節に対する直接作用に基づく心悸亢進，刺激伝導系抑制による不整脈，交感神経高位中枢の興奮に基づく肺水腫など

の毒性があることも知られている。そのためかブシ末は修治とよばれる減毒処理が行われているにもかかわらず，実際に使用を躊躇する医療従事者も多い¹⁾²⁾。

附子の安全性と副作用を十分理解した上で使用すれば問題はないとする報告は散見されるが，治療効果に対する前向き試験の報告はほとんどない^{3)~7)}。今回，修治ブシ末の有用性，安全性について疼痛疾患に対する前向き研究を行ったので報告する。

対象と方法

表1 原疾患（重複あり）

・ 変形性膝関節症	74例	・ 変形性指節間関節症	2例
・ 腰椎椎間板ヘルニア	45例	・ 片頭痛	2例
・ 肩関節周囲炎	40例	・ 頸椎捻挫	2例
・ 変形性脊椎症	25例	・ 肘部管症候群	1例
・ 腰椎椎間板症	21例	・ 大腿内転筋炎	1例
・ 腰部脊柱管狭窄症	20例	・ 弾発指	1例
・ 頸椎症	18例	・ 変形性肘関節症	1例
・ 頸椎椎間板ヘルニア	8例	・ デクエルバン病	1例
・ 上腕骨内外側上顆炎	7例	・ 足関節滑液包炎	1例
・ 腰椎こり症	7例	・ 線維筋痛症	1例
・ 胸腰椎圧迫骨折	6例	・ 手根管症候群	1例
・ 有痛性筋痙攣	4例	・ 股関節炎	1例
・ 頸髄症	4例	・ 下腿リンパ浮腫	1例
・ 変形性足関節症	4例	・ 腓腹筋挫傷	1例
・ 筋・筋膜性腰痛症	3例	・ 多発性筋痛症	1例
・ 変形性股関節症	3例	・ 腓骨骨折後骨萎縮	1例
・ 関節リウマチ	3例	・ 前距腓靭帯損傷	1例
・ 偽痛風	3例	・ 皮膚掻痒症	1例

図1 性別年齢分布

表2 既往症（重複あり）

・ 高血圧症	59例	・ てんかん	2例
・ 骨粗鬆症	28例	・ 脳梗塞	1例
・ 高脂血症	19例	・ 認知症	1例
・ 胃炎・胃潰瘍	18例	・ 胃癌術後	1例
・ 糖尿病	14例	・ めまい症	1例
・ 狭心症	10例	・ 腸炎	1例
・ 不眠症	10例	・ 急性心筋梗塞	1例
・ 甲状腺腫瘍術後	4例	・ 気管支拡張症	1例
・ 気管支喘息	4例	・ 慢性肺気腫	1例
・ 更年期障害	3例	・ 花粉症	1例
・ 不安神経症	3例	・ 腸閉塞術後	1例
・ 貧血症	3例	・ 乳癌術後	1例
・ 胆石症	2例	・ 尋常性瘡瘡	1例
・ 脳内出血	2例	・ 甲状腺機能亢進症	1例
・ 心房細動	2例	・ 肝機能障害	1例
・ 甲状腺機能低下症	2例		

表3 方剤（重複10例）

・ 牛車腎気丸	37例	・ 柴胡加竜骨牡蠣湯	3例
・ 薏苡仁湯	35例	・ 通導散	3例
・ 桂枝茯苓丸	30例	・ 越婢加朮湯	3例
・ 防己黄耆湯	30例	・ 六君子湯	2例
・ 八味地黄丸	27例	・ 五苓散	2例
・ 芍薬甘草湯	22例	・ 真武湯	2例
・ 当帰芍薬散	11例	・ 大防風湯	1例
・ 桂枝加朮附湯	7例	・ 半夏厚朴湯	1例
・ 五積散	5例	・ 抑肝散	1例
・ 当帰四逆加呉茱萸生姜湯	6例	・ 防風通聖散	1例
・ 苓姜朮甘湯	4例	・ 柴苓湯	1例
・ 大柴胡湯	4例	・ 補中益気湯	1例
・ 葛根湯	4例	・ 桂枝加竜骨牡蠣湯	1例
・ 疎経活血湯	4例	・ 加味帰脾湯	1例
・ 加味逍遙散	3例	・ 大黃甘草湯	1例
・ 二朮湯	3例

図2 ブシ末一日投与量

2005年12月から2007年10月までの1年11カ月の間に修治ブシ末（ツムラ，以下ブシ末）を用いた疼痛疾患247例（男性94例，女性153例）を対象とした。原疾患の内訳を表1に示す。整形外科領域の疼痛疾患のため，変形性膝関節症が最も多く，腰椎椎間板ヘルニア，肩関節周囲炎と続いた。

初回服用量は体格，症状に応じて1.5-4.5g/日の範囲で決定した。ブシ末を加味した方剤は全てエキス剤であり，証に合わせて処方数の制限なく処方した。4週間服用しても症状の改善が得られない場合や4週間前でも疼痛の訴えが強い場合は方剤の変更やブシ末の増量を行った。非ステロイド性抗消炎薬（NSAIDs）との併用は行わなかったが，循環用薬（降圧薬，抗不整脈薬，高脂血症用薬など），精神・神経科用薬（抗不安薬，抗てんかん薬など），消化器用薬，ホルモン製剤，骨代謝改善薬などを処方されている場合，治療薬は特に制限を行わなかった。

図3 ブシ末投与量と治療成績

p=0.3646

治療の効果判定には Visual Analog Scale (VAS) を用いた。投与前に比べて4週間後のVASが50%以下であれば有効，51-75%であればやや有効，76%以上もしくは4週間以内に処方を変更した場合は無効と判定した。また，NSAIDsを追加された場合も無効と判定した。

値は平均値±SDで表した。有意差の検討は Student t検定， χ^2 独立性検定，一元配置分散分析法を用いた。p<0.05をもって有意差ありとした。

結果

1. 年齢分布

性別の年齢分布を図1に示す。50歳から70歳代への処方が多かった。男性の平均年齢は66.8±13.4歳，女性の平均年齢は59.8±15.7歳で男性の方が有意に高値を示した（p=0.0004）。

2. 既往症

高血圧症が59例と最も多く、以下、骨粗鬆症28例、高脂血症と続いた（表2）。

3. 修治ブシ末を加味した方剤

重複処方例は10例であった。牛車腎気丸が37例と最も多く、以下、薏苡仁湯35例、桂枝茯苓丸30例、防己黄耆湯30例と続いた（表3）。

4. ブシ末の1日投与量

1.5g から8.0g まで使用し、3.0g が121例と最も多かった（図2）。性別平均投与量を比較すると男性群 4.0 ± 1.4 g、女性群 3.0 ± 0.9 g で男性の方が有意に多くなった（ $p < 0.0001$ ）。

5. 4週間後の治療成績

著効102例、有効84例、無効61例であった。著効と有効を合わせた疼痛の軽減がみられた症例は75.3%であった。

投与量と治療効果について著効群の平均投与量は 3.4 ± 1.2 g、有効群 3.3 ± 1.1 g、無効群 3.6 ± 1.3 g で、有意差は認められなかった（ $p = 0.3646$ 、図3）。また、性別治療効果については男女間に有意差は認められなかった（ $p = 0.1130$ 、表4）

6. 副作用

副作用は3例（1.2%）に認められた。症状としては舌のしびれ1例（当帰四逆加呉茱萸生姜湯7.5g、ブシ末4.5g）、膀胱絞扼感1例（防己黄耆湯7.5g、八味地黄丸7.5g、ブシ末4.5g）、全身浮腫1例（当帰四逆加呉茱萸生姜湯7.5g、六君子湯7.5g、ブシ末4.5g）であった。

考察

附子は温補・回陽作用、寒邪、湿邪に対する鎮痛作用があることから、一般に冷え症、疼痛疾患、うつ状態に適応される²⁾。近年、附子によりCRPが低下することが判明し、西洋医学的な意味における抗炎症作用があることも示唆されている³⁾。ブシ末は漢方処方の調剤に用いるため、単独では使用できない。今回ブシ末を加味した処方疼痛疾患に対する随証治療のため、牛車腎気丸、薏苡仁湯、桂枝茯苓丸、防己黄耆湯をはじめ、31種類と多岐にわたった。

ブシ末の1日投与量に関しては0.5～1.5g が一般的である。しかし、経方医学においては4.5～12g を使用することによって止痛効果が得られ、6g 以上で有効例が増加するという報告がある⁴⁾。大関も3～6g の使用で7割に治療効果が得られたことを

表4 性別治療成績

	著効	有効	無効
男性	71	47	35
女性	31	37	26

$p = 0.1130$

報告している⁵⁾。一方、Nagasaka は附子6g で十分な効果が得られない場合は増量しても症状を改善することがなかったと述べている⁶⁾。今回の検討では投与量と治療成績には有意な相関関係は認められなかった。また、男性の方が女性よりも平均投与量が多くなったにもかかわらず、男女間には治療効果の差はみられなかった。一般に附子は用量依存性に副作用が出る危険性を考慮すれば、治療効果が得られない場合は附子投与量を増やし続けるのではなく、基本方剤変更を考慮することも重要であろう。

治療効果に関して大関の検討では1年以上の経過観察の中で行われている。最終的には92%に改善効果があり、1カ月以内では37%であった。佐藤田實は附子の効果には直接効果による鎮痛作用と薬効を高める間接的（相乗）効果の2つの様式があり、薬方の効きが鈍い時や証が合っているのに効果が出ない時に使用することを勧めている⁸⁾。今回、対照群を設定していないため、基本方剤だけでも効果があつた症例が含まれている可能性もある。しかし、症例の多くは先行してNSAIDs や基本方剤を投与されており、ブシを加えることで4週間という限定した条件下で有効例75.3%という結果は、プラセボ効果を差し引いたとしても附子が止痛効果に関与したと思われた。

附子の副作用として、悪心、嘔気、嘔吐、動悸、不整脈、頭痛、舌のしびれ、顔面紅潮などがある。Nagasaka は1033例に炮附子、白川附子、烏頭を処方し、4.5%に副作用がみられたことを報告している⁶⁾。最も多く認められた症状は舌と口唇周囲のしびれであるが、炮附子ではほとんどみられず、烏頭を多量に用いた場合にみられている。また、ブシ末を用いた593例の検討では副作用はわずか0.7%で、その内訳は血圧上昇、悪心、ほてりである⁷⁾。前述の大関の報告では副作用は17.1%で、1例に2時間で4g 服用した症例（1日量8g）に全身のほてり、しびれがあつた以外に重症例はない⁵⁾。今回の検討では副作用は1.2%に認められた。症状としては舌

のしびれ、膀胱絞扼感、全身浮腫であった。舌のしびれ、膀胱絞扼感の2例はブシ末の中止で速やかに症状の改善をみた。膀胱絞扼感の症例は尿閉までには陥らなかったが、附子により腎陽過多になった可能性がある。湯液の酸性が強いと附子中毒を起こしやすいといわれている⁶⁾。同症例では八味地黄丸を処方したが、その中の山茱萸により湯液が酸性になり、副作用が加味された可能性もあろう。全身浮腫の1例は当帰四逆加呉茱萸生姜湯と六君子湯を併用していたため、甘草の過量が主因だと思われた。ブシ末は継続し甘草の減量だけで症状の改善をみたが、附子による相乗効果も否定できなかったため、副作用に含めた。同症例では30年にもわたる冷え症が急に改善したため、体内の変化を少なくしようとしたネガティブフィードバックがかかり、水分が体内に貯留した可能性もある。そうであったならば、ブシ末を4.5g/日ではなく、もっと少量から開始すればよかったのかもしれない。

無効例において基本方剤の証が合わなかった可能性も否定できないが、ほとんどは効果がないというより、服用しづらいというコンプライアンスの問題であった。また、服用を始めて効果発現に4週間も待てないという患者側の要請でNSAIDsに変更になった症例もあった。逆に無効例の中には3カ月ぐらい処方を継続して治癒したものもあった。

今回の検討では既往歴に高血圧や不整脈など何らかの既往症を認めた症例は47.8%にも上った。しかし、ほとんどの症例でブシ末は安全に使用できた。高齢者では何らかの既往症をもつ割合が増えてくる。特に秋田県は全国平均に比べて20年先を行く高齢化地域ともいわれている。そのような症例でも附子を使用できるのであれば疼痛で苦しんでいる患者にとっては福音である。また、秋田県のような寒冷地では疼痛疾患に冷え症が関与していることが多く、実際に附子を活用できればさらに治療効果が高まるであろう。一方、急性炎症で患部に熱感、発赤が著明な場合にはプロスタグランジンのような内因性の脂質メディエーターが過剰に産生されている。そのような状況に附子を使用すると疼痛が増悪したり、副作用発現の危険性が高くなったりするので、熱証には投与を控えるべきであろう。最近、今回使用した

ブシ末に比べて鎮痛アルカロイドが2.5倍含有され、抗アロディニア効果が高まった改良されたブシ末が登場してきた⁹⁾。今回の検討で、無効例の多くが服用しづらいというコンプライアンスの問題であったことを顧みると、より少ない服用量で同等の効果が得られるのであれば理想的である。今後は新しいブシ末についても検討していきたい。

謝辞 本研究の一部は平成18年度財団法人日本漢方医学研究所研究助成金「臓器傷害抑制に対する修治ブシ末の臨床的意義」によるものである。

本研究に協力いただいた南秋田整形外科医院院長 小玉弘之先生、湯沢医院院長 堀川明先生に深謝いたします。

文献

- 1) 能勢充彦, 新井哲也, 新井哲也, 趙長崎, 小島啓介, 荻原幸夫, 関田節子, 佐竹元吉: ブシ及びブシ含有漢方製剤, 生薬製剤中のアコニチン系アルカロイドの定量, *Natural Med*, 55, 124-133 (2001)
- 2) 長坂和彦: 痛みについて—漢方医学はかく考える—, *日東医誌*, 54, 629-635 (2003)
- 3) 内田隆一, 江部洋一郎: 附子によりすみやかに疼痛の消失をみた症例 疼痛に対する附子の有効性について, *中医臨床*, 24, 366-373 (2003)
- 4) 江部洋一郎: 症例からみた効果 RA に対する修治附子末の止痛効果, *中医臨床*, 24, 92-100 (2003)
- 5) 大関潤一: 疼痛疾患に漢方薬と併用した修治附子末の効果について, *痛みと漢方*, 16, 49-53 (2006)
- 6) Nagasaka K: Aconitine poisoning-determining the cause-, *J Trad Med*, 18, 141-146 (2001)
- 7) Nagasaka K, Tatsumi T, Natori M, Hikiami H: Study of Shuchi-Bushi, a powder type of Aconiti Tuber after being autoclaved, especially concerning side effects-usage and dosage of Shuchi-Bushi from this study-. *Kampo Med*, 56, 797-800 (2005)
- 8) 佐藤田實: 附子は薬の効きをよくする 附子の相乗作用仮説, *日東医誌*, 53, 211-215 (2002)
- 9) 鈴木康之, 譲原光利, 加瀬義夫, 丸本正彦, 竹田秀一: ブシ末 (調剤用) 「ツムラ」 (TJ-3023) の鎮痛および抗アロディニア作用, 薬理と治療, 35, 885-890 (2007)