臨床報告

当帰芍薬散加地黄に相当するエキス製剤 (当帰芍薬散エキス製剤と四物湯エキス製剤の併用) が有効であった16症例

古谷 陽一

市立砺波総合病院東洋医学科, 富山, 〒939-1395 砺波市新富町1-61

Sixteen Cases Effectively Treated with Tokishakuyakusan with Jio (Tokishakuyakusan and Shimotsuto)

Yoichi FURUYA

Department of Oriental Medicine, Tonami General Hospital, 1-61 Shintomi-cho, Tonami, Toyama 939-1395, Japan

Abstract

We present 16 cases effectively treated using the traditional Japanese herbal formulation tokishakuyakusan with the crude extract jio (tokishakuyakusan and shimotsuto). All patients were women with a median age of 35.5 years (range : 22-62 years). Cases included infertility (n = 5), dermatological disease (n = 5), gynecological disease (n = 2), excessive sensitivity to cold (n = 2), mental nerve paresthesia (n = 1), and general fatigue (n = 1). All patients had *sho* for tokishakuyakusan and high degree of *ketsu* deficiency. All patients with infertility became pregnant within one year. The symptom severity of other patients decreased to less than half compared with their initial visit.

Cases of palmoplantar pustulosis and chronic eczema improved without topical corticosteroids. Our results suggest that tokishakuyakusan with jio is a suitable treatment for patients who have *sho* for tokishakuyakusan and high degree of *ketsu* deficiency.

Key words : tokishakuyakusan, shimotsuto, combination, tokishakuyakusan with jio

要旨

当帰芍薬散加地黄に相当するエキス製剤2剤の併用が有効であった16症例を経験したので報告する。全例女性で年齢の中央値35.5歳(範囲22-62歳)、疾患は不妊症5例、皮膚疾患5例、婦人科疾患2例、冷え症2例、オトガイ神経知覚異常と倦怠感それぞれ1例。全症例で当帰芍薬散証に強い血虚を認めていた。不妊症5例は全て治療1年以内に妊娠した。他疾患は症状の程度が初診時の半分以上までに軽減した。掌蹠膿疱症の1例と慢性湿疹ではステロイド外用剤なしでも良好な状態となった。当帰芍薬散証で血虚の程度が強い場合、加地黄が有用だと思われる。

キーワード : 当帰芍薬散, 四物湯, 併用, 当帰芍薬散加地黄

緒言

当帰芍薬散の加法には加附子、加黄耆など様々なものがある¹⁾。また加地黄の記載もあり、「血虚の程度が強ければ熟地黄、枸杞子などを加える¹⁾」とある。当帰芍薬散の病態も血虚を伴うが、より血虚の程度が強ければ地黄を加味することが有用だと書かれている。また大塚敬節の使用経験によると²⁾「私(大塚敬節)はこの当帰芍薬散に地黄を加味して、妊娠中毒でいつまでも疲れがとれないのに使っています」とある。臨床で広く応用できる可能性がある

が、本処方を用いた症例報告は調べ得た限りでは見られない。今回、当帰芍薬散加地黄の近似処方として当帰芍薬散エキス製剤と四物湯エキス製剤を併用した。本処方が有効であった複数の症例を経験したので報告する。

症例

当帰芍薬散エキス製剤と四物湯エキス製剤の併用が有効であった症例を表1に示す。全16例(全て女性)で年齢の中央値35.5歳(範囲22-62歳)であった。疾患の内訳は不妊症5例、皮膚疾患5例、婦人

表 1

No.	疾患	性別	年齢	前治療期間 ^a	当帰芍薬散証 ^b	血虚の徴候	四物湯併用 ^c	当帰芍薬散 g/day	四物湯 g/day	改善時期 ^d	備考
1	不妊症	女	38	1年	○	顔色不良	追加	5g	2.5g	3か月	妊娠 出産
2	不妊症	女	38	1年	○	顔色不良	追加	2.5g	2.5g	4か月	妊娠 出産
3	不妊症 (多嚢胞性卵胞)	女	24	1年	○	顔色不良	初めから	2.5g	2.5g	3か月	妊娠 出産
4	不妊症	女	33	1年	○	顔色不良	初めから	2.5g	2.5g	7か月	妊娠 出産
5	不妊症	女	31	2年	○	顔色不良	初めから	5g	2.5	5か月	妊娠 出産
6	掌蹠膿疱症	女	32	2年	○	皮膚乾燥	初めから	2.5g	5g	2か月	ステロイド外用剤不要となる
7	掌蹠膿疱症	女	33	2年	○	皮膚乾燥	初めから	2.5g	5g	7か月	皮疹改善
8	慢性湿疹	女	38	10年	○	皮膚乾燥	初めから	2.5g	5g	2か月	ステロイド外用剤不要となる
9	毛虫虫性ざ瘡	女	62	4年	○	皮膚乾燥	初めから	2.5g	2.5g	2か月	外用剤不要となる
10	アトピー性皮膚炎	女	41	34年	○	皮膚乾燥	追加	5g	5g	1か月	かゆみ50%以上軽減
11	月経前症候群	女	42	4年	○	皮膚乾燥	追加	5g	5g	1か月	月経痛50%以上軽減
12	子宮内膜症、月経痛	女	42	3年	○	眼精疲労	初めから	2.5g	2.5g	3か月	月経痛50%以上軽減
13	月経不順、冷え症	女	22	愁訴4年	○	顔色不良	初めから	2.5g	2.5g	2か月	月経周期50日が35日に
14	オトガイ神経異常	女	32	1.5年	○	皮膚乾燥	初めから	5g	2.5g	2か月	しびれ消失
15	倦怠感、易疲労	女	43	6年	○	眼精疲労	追加	5g	2.5g	3か月	休日寝込む→外出可能
16	冷え症	女	31	愁訴10年	○	顔色不良	追加	2.5g	5g	2か月	冷えNRS ^e 6から3に改善

a. 前治療期間: 当科初診前の他院での治療期間「愁訴4年」は前治療なく愁訴の持続期間。

b. 当帰芍薬散証: 比較的虚証で水滯と瘀血の所見

c. 四物湯併用: 「初めから」は初診時から四物湯を併用、「追加」は経過途中から併用。

d 改善時期: 当帰芍薬散エキスと四物湯エキス併用後、症状が改善した時期もしくは妊娠判明時期。

e. 冷えNRS:

冷えのつらさNumerical rating scale (0-10)

科疾患 2 例, 冷え症 2 例, オトガイ神経知覚異常と倦怠感それぞれ 1 例であった。冷え症以外の 14 例では当科初診前に他科での治療歴が 1 年以上あった。冷え症 2 例の症状持続期間はそれぞれ 4 年と 10 年であった。全ての症例で当帰芍薬散証 (比較的虚証で水滯と瘀血の所見) に加え血虚の症候³⁾ (顔色不良・皮膚乾燥・知覚異常) を認めていた。当帰芍薬散エキス製剤と四物湯エキス製剤の併用開始後, 不妊症 5 例は全て 7 ヶ月以内に妊娠した。他疾患でも漢方薬開始 7 ヶ月以内で症状の程度が自己評価で初診時の半分以下となった。症例 No. 6 の掌蹠膿疱症と No. 8 の慢性湿疹ではステロイド外用剤が不要となった。

以上 16 例のうち, 典型的症例を 3 例提示する。

【症例 No. 1】〈患者〉38 歳女性〈主訴〉不妊症〈現病歴〉X-1 年 10 月から不妊症で治療中, 胚移植 3 回実施も妊娠せず。X 年 9 月 9 日初診。〈身体所見〉身長 142 cm, 体重 41 kg。漢方医学的所見として, 望診は色白で顔色不良, 自覚症状はむくみやすい。脈はやや沈・虚実中, 舌は暗赤紅で微白苔で

あった。〈経過〉図 1 に経過を示す。瘀血・水滯を目標に当帰芍薬散エキス製剤 5 g/日を開始, 11 月の胚移植は不成功。X+1 年 2 月 14 日から四物湯エキス製剤 2.5 g/日を併用し 5 月の胚移植で妊娠。漢方薬は一旦終了としたが, 6 月に流産したため 8 月 4 日再診, 次回妊娠時は漢方薬を継続する予定とした。X+1 年 12 月 8 日に妊娠の報告, 同薬を継続し X+2 年 6 月 30 日出産。

【症例 No. 6】〈患者〉32 歳女性〈主訴〉両手足の皮疹〈現病歴〉X-2 年から掌蹠膿疱症で近医に通院中。X 年 7 月 26 日初診。〈身体所見〉身長 146 cm, 体重 39 kg, 両手掌と足底は乾燥傾向で小水疱と鱗屑あり。漢方医学的所見として, 望診は色白で顔色不良, 自覚症状として月経不順あり。脈はやや沈・やや虚, 舌は暗赤紅で微白苔であった。〈経過〉経過を図 2 に示す。虚証の瘀血と考え当帰芍薬散エキス製剤 2.5 g/日を, また皮膚乾燥あり血虚の状を認めたので四物湯エキス製剤 2.5 g/日を併用した。9 月 14 日皮疹は改善傾向, 11 月 9 日から四物湯エキス製剤を 5 g/日に増量, 12 月 7 日かゆみ・水疱なし。

図1 症例 No. 1 の経過

X+1年2月14日から四物湯エキス製剤2.5g/日を併用し5月の胚移植で妊娠。漢方薬は一旦終了としたが、6月に流産した。次回妊娠時は漢方薬を継続する予定とし、X+1年12月8日に妊娠の報告、同薬を継続しX+2年6月30日出産。

図2 症例 No. 6 の経過

当帰芍薬散エキス製剤2.5g/日と四物湯エキス製剤2.5g/日を併用した。9月14日皮疹は改善傾向、11月9日から四物湯エキス製剤を5g/日に増量、12月7日かゆみ・水疱なし。経過良好でステロイド外用剤は不要となった。

その後も経過良好となりステロイド外用剤は不要となった。また経過中、妊娠希望あり、漢方薬は継続し、X+4年9月に出産した。

【症例 No. 14】〈患者〉32歳女性〈主訴〉左下唇のしびれ〈現病歴〉X-1年2月に両側下顎枝矢状分割術、直後から左下唇のしびれが生じるようになった。左オトガイ神経知覚異常と診断され、X年8月26日当科初診。〈身体所見〉身長166cm、体重62kg、しびれ Visual Analogue Scale (VAS) は45mm。漢方医学的所見として、望診は色白で顔色不良、自覚症状として月経痛と顔の皮膚乾燥あり。脈は浮沈中・やや虚、舌は暗赤紅で微白苔であった。〈経過〉

経過を図3に示す。虚証の瘀血と考え当帰芍薬散エキス製剤2.5g/日を、顔の皮膚乾燥あり血虚の状を認めたので四物湯エキス製剤2.5g/日を開始した。10月13日再診時、軽度のめまい感も訴えたので水滯徴候と考え当帰芍薬散エキス製剤5g/日に増量した。しびれVASは10月13日25mm、X+1年1月9日18mm、4月14日7mmと改善。7月23日しびれは消失し終診となった。

考察

1. 当帰芍薬散加地黄の臨床的特徴

今回、実用漢方処方集¹⁾および大塚敬節の経験²⁾を参考に当帰芍薬散加地黄に相当するエキス製剤2剤

図3 症例 No. 14の経過

当帰芍薬散エキス製剤2.5g/日と四物湯エキス製剤2.5g/日を開始した。しびれVASは10月13日25mm, X+1年1月9日18mm, 4月14日7mmと改善。7月23日しびれは消失し終診。

の併用を行った。当帰芍薬散加地黄は当帰芍薬散に地黄が加わることで、当帰・芍薬・川芎・地黄と四物湯の方意が入ることになる。四物湯は血虚の治療方剤⁴⁾で、血虚には四物湯を中心とした処方を用いるとされている⁵⁾。当帰芍薬散にも補血作用のある当帰・芍薬⁶⁾が含まれているため、当帰芍薬散と当帰芍薬散加地黄は近似した病態と思われるが、地黄が入ることにより血虚の程度が強い病態にも用いることができると思われる。また当帰芍薬散と四物湯の鑑別点に「乾燥傾向」を挙げる考え⁴⁾があり、地黄を加える臨床的特徴を考察すると、皮膚の乾燥傾向は目標の一つになると考えられ、本症例でも皮膚乾燥を認める例が多かった。今回の経験だけでは当帰芍薬散加地黄の使用目標は明確に確定できないが、当帰芍薬散証で当帰芍薬散では効果不十分だと当初から推測される場合、あるいは当帰芍薬散のみでは十分な効果が得られなかった場合、血虚の状が目立れば加地黄が考慮されられると思われる。

2. エキス製剤としての当帰芍薬散加地黄

今回、当帰芍薬散加地黄の近似処方を作るために当帰芍薬散エキス製剤と四物湯エキス製剤を併用した。併用にあたり当帰・芍薬・川芎が過量にならないよう、初診時は合計で7.5g/日を超えないようにした。表2に当帰芍薬散加地黄の煎じ薬と当帰芍薬散エキス製剤と四物湯エキス製剤の併用の生薬含有量の比較を示す。当帰芍薬散の煎じ薬の生薬量は実

用漢方処方集¹⁾の分量を示す。加味する地黄の量は不明のため、四物湯の量を参考に仮に4gとした⁷⁾。地黄を1とした各生薬の比をみるとエキス製剤の併用では当帰・芍薬・川芎が重複するため、煎じ薬の加地黄よりも当帰・芍薬・川芎の比率が高くなる。またエキス製剤の四物湯を5gにすると相対的に蒼朮・茯苓・沢瀉の割合が低くなっていく。当帰芍薬散加地黄をエキス製剤で代用する場合、留意すべき事項である。症例10, 11は経過を見ながら適宜増量し、最終的に5gずつ(合計10g)となった。他症例では経過中もエキス製剤の一日使用量の合計は5~7.5gであり、当帰・芍薬・川芎・地黄の生薬量は過量になっていない。また実用漢方処方集には熟地黄を加えると書かれているが、大塚の使用経験には地黄の種類までは言及されていない。本報告で使用したのは(株)ツムラの医療用漢方エキス製剤で、乾地黄が用いられている。乾地黄は滋陰効果が高く、熟地黄では補血作用が強いと言われている⁸⁾。病態によっては熟地黄の方が適するのかもしれないが、本症例のように乾地黄でも有効であった。また四物湯エキス製剤を経過途中から追加した症例(1, 2, 10, 11, 15, 16)では、補血作用のある当帰と芍薬⁶⁾と駆瘀血作用のある川芎⁹⁾も増量されており、これらの生薬も改善に寄与したと思われる。

3. 今回の症例で症状改善と判断した理由

本研究は症例集積研究であり、対照を設定した比

表2 当帰芍薬散加地黄 煎じ薬とエキス製剤の生薬含有量の比較

		当帰	芍薬	川芎	朮*	茯苓	沢瀉	地黄
煎じ薬	当帰芍薬散加地黄	3g	4g	3g	4g	4g	4g	4g
	地黄を1とした比	0.75	1	0.75	1	1	1	1
エキス製剤	当帰芍薬散と四物湯 2.5g/日ずつの併用	2g	2.3g	2g	1.3g	1.3g	1.3g	1g
	地黄を1とした比	2	2.3	2	1.3	1.3	1.3	1
	当帰芍薬散5gと 四物湯2.5gの併用	3g	3.6	3g	2.6g	2.6g	2.6g	1g
	地黄を1とした比	3	3.6	3	2.6	2.6	2.6	1
	当帰芍薬散2.5gと 四物湯5gの併用	3g	3.3g	3g	1.3g	1.3g	1.3g	2
	地黄を1とした比	1.5	1.7	1.5	0.7	0.7	0.7	1

* 朮:煎じ薬は白朮、エキス製剤は蒼朮(ツムラ社製)

較試験ではないため、厳密には薬剤の効果を証明するものではない。しかし、全ての症例は前医での治療期間が1年以上であり、それでも改善しなかった例であった。本処方開始から間もなく症状改善しており、少なからず本処方の効果はあったと考えられる。

4. 当帰芍薬散単独でも改善したのでは?という疑問

今回提示した16症例は当帰芍薬散だけでも改善したのではないか、という指摘もあると思われる。同様の議論は加味逍遙散合四物湯、茯苓飲合半夏厚朴湯、猪苓湯合四物湯、連珠飲などの合方・加味法の使用では常に起こり得る。経過の初めから合方・加味法を行った場合には「その合方・加味は不要では」という指摘、また経過途中から合方・加味した場合は「追加前の処方が効いてきたからでは」という指摘をしばしば耳にする。しかしながら、合方・加味法の目標となる所見があり、その後の経過で改善しているならば、その合方・加味法は適切だったと考えるのに大きな誤りはないと思われる。今回提示した症例も当帰芍薬散単独で改善した可能性は否定できない。しかし、当帰芍薬散単独では効果不十分だと推測される程度の血虚があり、四物湯を追加後に明らかに症状が改善している症例があることから、当帰芍薬散に地黄を加えることは有用だったと

考える。

5. 当帰芍薬散に地黄を加えることの薬理的意義
今回の16症例は不妊症、皮膚疾患、婦人科疾患、冷え症、神経障害性疼痛、倦怠感と全て当帰芍薬散の適応疾患である^{10)~12)}。これらの適応疾患の治療で当帰芍薬散に地黄を加える薬理的意義として、地黄には卵巣機能不全への効果¹³⁾、抗炎症・抗アレルギー効果¹⁴⁾、神経因性疼痛への効果¹⁵⁾が知られている。不妊症・皮膚疾患・神経障害性疼痛に地黄を加える薬理的な理由を説明しうる。

結語

当帰芍薬散証で、より血虚の程度が強く当帰芍薬散単独では効果不十分だと当初から推測される場合、あるいは当帰芍薬散単独では十分な効果が得られなかった場合、加地黄が考慮されると思われる。

附記 漢方エキス製剤は全て(株)ツムラの医療用漢方エキス製剤を使用した。本論文の要旨は第67回日本東洋医学会学術総会(高松・2016年)で発表した。

利益相反(COI)に関して開示すべきものなし。

文献

- 1) 藤平健監修. 実用漢方処方集. 改訂版, 薬業時報社, 東京 1995. 308.
- 2) 大塚敬節. 金匱要略講話. 第1版, 創元社, 大阪

1979. 497.
- 3) 寺澤捷年. 症例から学ぶ和漢診療学. 第3版, 医学書院, 東京 2012. 41.
 - 4) 稲木一元. 臨床医のための漢方薬概論. 第1版, 南山堂, 東京 2014. 287-291.
 - 5) 日本東洋医学会学術教育委員会. 専門医のための漢方医学テキスト. 第1版, 社団法人日本東洋医学会, 東京 2009. 36.
 - 6) 佐竹元吉監修. 漢方210処方生薬解説. 第1版, じほう, 東京 2001. 123-127.
 - 7) 藤平健監修. 実用漢方処方集. 改訂版, 薬業時報社, 東京 1995. 162.
 - 8) 佐竹元吉監修. 漢方210処方生薬解説. 第1版, じほう, 東京 2001. 85.
 - 9) 佐竹元吉監修. 漢方210処方生薬解説. 第1版, じほう, 東京 2001. 135-136.
 - 10) 寺澤捷年. 症例から学ぶ和漢診療学. 第3版, 医学書院, 東京 2012. 326.
 - 11) 桜井みち代, 本間行彦, 與澤宏一. アトピー性皮膚炎(重症成人型)の漢方治療. 漢方の臨床 2005; 52: 1567-1573.
 - 12) 光畑裕正. 神経障害性疼痛に対する漢方薬治療, 寒熱の異常による神経障害性疼痛に対する漢方治療. ペインクリニック 2014; 35: 454-465.
 - 13) Wei M, Lu Y, Liu D. Ovarian failure-resistant effects of Catalpol in aged female rats. Biol. Pharm. Bull. 2014; 37: 1444-1449.
 - 14) Zhang CS, Yu JJ, Parker S. Oral Chinese herbal medicine combined with pharmacotherapy for psoriasis vulgaris: a systematic review. Int J Dermatol. 2014; 53: 1305-1318.
 - 15) Wang Y, Zhang R, Xie J. Analgesic activity of catalpol in rodent models of neuropathic pain, and its spinal mechanism. Cell Biochem Biophys 2014; 70: 1565-1571.