

「小青竜湯の基礎と臨床研究」の紹介

城戸 克己^{a)}, 徳永 浩二^{b)}, 宇都 愛^{b)}, 下村 由貴^{b)}, 土井 章義^{b)},
中川 世也^{b)}, 森山 峰博^{a)}, 福田 直通^{b)}

^{a)} 第一薬科大学 処方解析学分野, 〒815-8511 福岡県福岡市南区玉川町 22-1

^{b)} 第一薬科大学 生薬学分野, 〒815-8511 福岡県福岡市南区玉川町 22-1

Introduction of 「basic and clinical studies of shoseiryuto」

**Katsumi KIDO^{a*)}, Koji TOKUNGA^{b)}, Megumi UTO^{b)}, Yuki SIMOMURA^{b)},
Akiyoshi DOI^{b)}, Seiya NAKAGAWA^{b)}, Minehiro MORIYAMA^{a)}, Naomichi FUKUDA^{b)}**

^{a)} *Department of prescription analysis, Daiichi University of Pharmacy,
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan*

^{b)} *Department of Pharmacognosy, Daiichi University of Pharmacy,
22-1 Tamagawa-cho, Minami-ku, Fukuoka, 815-8511, Japan*

*Corresponding Author

Tel: 092-541-0161. Fax: 092-553-5698. E-mail: k-kido@daiichi-cps.ac.jp

1. はじめに

小青竜湯は、麻黄、芍薬、乾姜、甘草、桂枝、細辛、五味子および半夏の8味より構成されている。構成生薬の漢方的説明として麻黄と桂枝は發表剤で表証を解し、桂枝は上衝を抑え、麻黄は喘咳を治すことにより呼吸困難、喘息を治す。半夏、乾姜、細辛は温めながら心下の水毒を取り除き、痰飲を散ずる。芍薬は、補血、緊張緩和に働き、五味子は痰飲を除き、咳嗽を収め、甘草は諸薬を調和する働きがある。

小青竜湯の原典は『傷寒論』と『金匱要略』で、そこに全部で5つの条文が記載されており、『傷寒論』太陽病中篇の条文は、「傷寒表解せず、心下に水気有り、乾嘔、発熱して欬し、或は渴し、或は利し、或は噎し、或は小便利せず、小腹満ち、或は喘する者は、小青竜湯之を主る。」すなわち、傷寒で表証が解さず、心下に水毒が停滞し、この水毒のために咳と熱がでる。あるいは不定の症状として下痢、シャックリ、小便が出なくて下腹部が張ったり、息が苦しくなる。このような場合には小青竜湯がよいと記載されている。同篇には続けて、「傷寒心下水気あり、欬して微喘し、発熱し、渴せず、湯を服し已って、渴する者は、これ寒去って解せんと欲する也。小青竜湯之を主る。」とも記載されている。急性感染症で心下に水気があり、咳があり軽い呼吸困難と熱がでて、のどが乾かない状態を呈している場合に小青竜湯を用い、服用後に渴して寒が去り病気が治療に向かうことを意味している。また、『金匱要略』痰飲欬嗽病篇には「溢飲を病む者は当にその汗を發すべし。大青竜湯之を主る。小青竜湯も亦之を主る。」という条文があり、浮腫のある場合には大青竜湯や小青竜湯を使用し、さらに、同篇には「欬逆、倚息、臥するを得ざるは、小青竜湯之を主る。」とも記されており、強い咳で物に寄りかかって息をしている様子であり、気管支喘息の発作などに小青竜湯を用いることが書かれている。婦人雜病篇には、「婦人、涎沫を吐するに、医反って之を下し、心下即ち痞す。当に先ずその涎沫を吐するを治すべし。小青竜湯之を主る。」とあり婦人の病で、唾やよだれよく吐くものに医者が誤って下

したらみぞおちがつかえた。このような時は小青竜湯でまず唾とよだれを治すとして
いる。これも温め水毒を治しみぞおちのつかえを除くことを意味している。

また、小青竜湯はアレルギー疾患に汎用される。鼻アレルギーは、ダニなどを抗原とする通年性鼻アレルギーと花粉などを抗原とする季節性鼻アレルギーに分けられる。両者とも鼻粘膜のI型アレルギーが原因であり、くしゃみ、鼻漏、鼻閉が特徴的
症状である。鼻アレルギーの治療は一般的に、ケミカルメディエーター遊離抑制作用
をもつロイコトリエン拮抗剤、トロンボキサンA2拮抗剤、抗ヒスタミン剤、ステロ
イド剤などが用いられるが、副作用の観点からも服用や使用を懸念する声が聞かれる。
アトピー性皮膚炎は難治性の疾患で、近年において急増しており、治療としては、免
疫抑制剤やステロイド剤があげられるが、ステロイドでは副作用として皮膚の萎縮、
色素沈着、易感染性、白内障等が知られており、また中止時のリバウンドをきたすこ
ともある。このような背景もあり西洋薬単独では改善しにくい例や副作用の観点より
漢方薬を用いた治療を用いることも増えている。今回は、アレルギー疾患を中心とし
た小青竜湯における基礎研究・臨床報告について調査研究したので報告する。

2. 小青竜湯の基礎研究

2-1. 抗アレルギー作用

小青竜湯のアレルギーに対する効果は以前より知られており、基礎研究においても
報告がある。池田らは、小青竜湯の抗アレルギー作用をオブアルブミン (OVA) 感作
マウスを用いた実験を行っている。マウスを小青竜湯投与群 (ツムラ小青竜湯エキス
顆粒0.5g/kg,1.0g/kg) とプレドニゾロン投与群 (0.001g/kg) に分け、実験最終日まで
各薬剤を連日経口投与した。並行して実験初日、第7日、第14日にOVA腹腔内投与に
よる感作を行ない、実験21日目から28日目までOVA点鼻により鼻アレルギーを誘発し
て、第28日の実験最終日に種々の濃度の小青竜湯の効果について検討した。OVA感作
マウスはOVA点鼻によって鼻アレルギーを誘発し、くしゃみ反応の亢進が認められる
が、小青竜湯の経口投与により濃度依存的にくしゃみ反応の抑制効果が認められた。
OVA感作マウスでは血清総IgE値の上昇がみられたが、小青竜湯1.0g/kgの経口投与に
より対照群と比較して有意なIgE値の抑制が認められた。また、小青竜湯は、OVA特
異的血中IgE濃度に対しても濃度依存的な上昇抑制効果を示したが、OVA特異的IgG2a
に対しては有意な影響を示さなかった(Fig.1)。

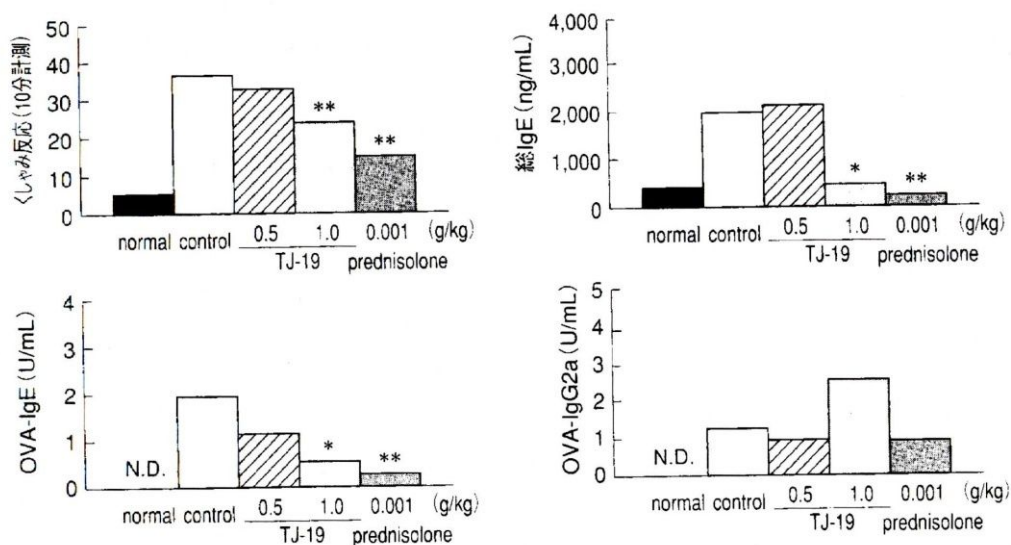


Fig.1 Effect of Shoseiryuto in ovalbumin-induced allergic rhinitis model.

小青竜湯のTh2細胞からのIL-4産生およびIL-4産生細胞自体の増加抑制効果が示唆されたので、次に小青竜湯の抗原提示細胞とCD4⁺T細胞の相互作用に及ぼす影響について検討した。抗原提示細胞側のCD40, CD86, CD80およびT細胞側のCD154, CD28の各抗原発現に対する小青竜湯の影響について検討を行った。OVA感作マウスでは、CD86⁺Ia (抗原提示細胞側) CD28⁺CD4⁺ (T細胞側) の発現の著明な増加が認められたが、小青竜湯経口投与ではこれらの発現に対する有意な抑制効果が認められたことにより (Table 1), 感作初期段階に対する作用によってアレルギーの進展を抑制することを示唆した¹⁾。

treatment	CD80 ⁺ Ia ⁺	CD86 ⁺ Ia ⁺	CD40 ⁺ Ia ⁺	CD28 ⁺ CD4 ⁺	CD154 ⁺ CD4 ⁺
	脾臓細胞中の陽性細胞数 (10 ⁶ cells)				
normal	9.12±0.31	17.82±0.96**	29.03±2.61	0.21±0.06**	0.13±0.01
control	9.81±0.63	48.14±0.94	30.20±2.38	1.21±0.17	0.08±0.02
TJ-19 1.0g/kg	9.02±1.38	37.06±3.79*	35.80±3.97	0.72±0.12**	0.06±0.02
prednisolone 0.001g/kg	3.91±0.26**	18.23±1.52**	18.83±2.04**	0.37±0.04**	0.03±0.01*

significantly different from the control group at *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$.
each value represents the mean ± S.E. of 3~5 animals.

Table 1 Effect of Shoseiryuto on the interaction between antigen-presenting cell and CD4⁺T cells.

マウス気道炎症モデルを用いた長井らの検討では、小青竜湯が気管支肺胞洗浄液中のIgE およびIL-4 のレベルの上昇を抑制し、低下したIFN- γ 産生を回復させること、肺CD4⁺T細胞のIL-4 およびIL-5産生を抑制し、低下したINF- γ 産生を回復させることを示した²⁾。板倉らは、小青竜湯の気管平滑筋に対する作用をモルモットの気管平滑筋をタイロード液の中に牽引し (Fig.2), ヒスタミンで収縮させた後、小青竜湯エキスを添加していくと、濃度依存的に平滑筋の弛緩が見られた (Fig.3)。これは、気管支喘息患者が呼吸困難を惹起している時と同じ状況と推察され、小青竜湯に気管支拡張作用があり気管支喘息に対して効果的に働くと考えられる³⁾。

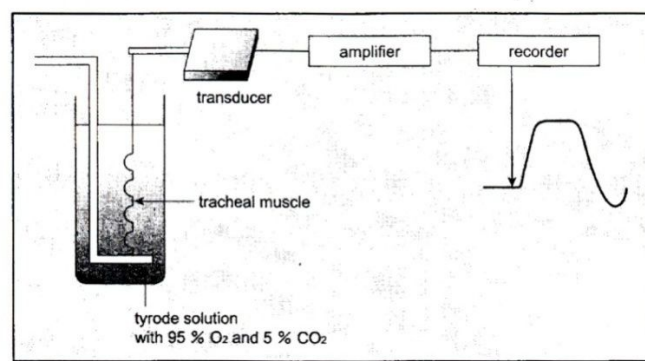


Fig.2 平滑筋収縮実験装置

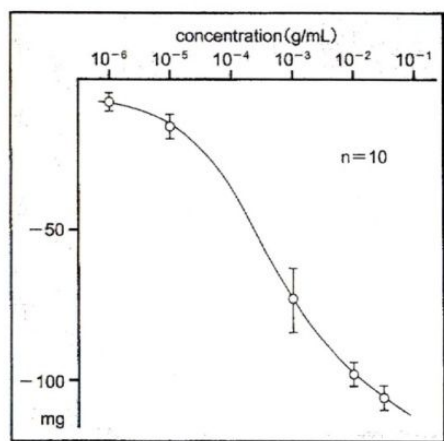


Fig.3 小青竜湯のモルモット気管平滑筋に対する弛緩作用

受身皮膚アナフィラキシー (PCA) は、IgE依存性に活性化された皮膚肥満細胞が放出するヒスタミンによって引き起される血管透過性亢進による評価を行う。坂口らは、小青竜湯がPCAおよびヒスタミンによる血管透過性亢進を抑制すること、ラット腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制し、ヒスタミンH1受容体に対するメピラミンの結合を阻害しないとしている^{4),5)}。

アレルギー性皮膚疾患に関して済木は、抗DNP-IgE抗体でマウスを受動感作後、あるいはDNP-OVA+Alumで能動感作後、耳介にDNFBを塗布することで惹起されるIgE介在性皮膚反応として、塗布後1時間目の即時相 (immediate phase reaction: IPR)と24時間目の遅発相 (late phase reaction: LPR)に引き続き8日目をピークとする強い好酸球浸潤を伴った第3相の超遅発相 (very late phase reaction: vLPR)の出現において小青竜湯は、ステロイド薬 (prednisolone)と同様にIPR, LPR, vLPRの3つの炎症反応相の抑制をした⁶⁾。

鼻腔容積抑制作用を坂口らは能動的感作モルモットで抗原点鼻による鼻症状とLTD₄による鼻腔容積減少を小青竜湯が抑制することを示している。また、抗原で誘発したモルモットのくしゃみ、癢き行動、好酸球浸潤、透過性亢進を抑制した。その作用にエフェドリン作用以外のケミカルメディエーターを介した作用もあるとしている⁷⁾。

アレルギー性鼻炎による鼻汁過剰分泌の抑制作用を池田らは、鼻腺腺房細胞の分泌応答モデルを用いて報告している。モルモットの鼻中隔から鼻腺腺房細胞を切り出し、0.2~0.5mmに細切し、コラゲナーゼによる酵素処理を施した細胞を分離し、鼻腺腺房細胞に細胞内Ca²⁺蛍光指示薬であるfura-2を負荷し、蛍光顕微鏡により蛍光強度を画像解析装置を用いて細胞内Ca²⁺濃度を解析した結果、小青竜湯の投与によりアセチルコリンによる細胞内Ca²⁺濃度の上昇を有意に抑制させ、アセチルコリンによるイオン電流の増加も可逆的に抑制した (Fig.4)。アセチルコリンによる分泌刺激に対して、小青竜湯の作用はアトロピンの如く抗ムスカリン作用により細胞内Ca²⁺濃度の増加が抑制する⁸⁾。

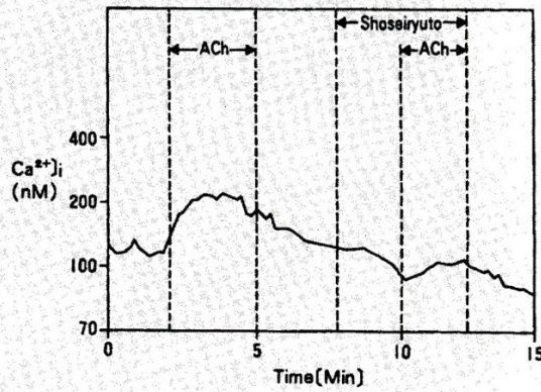


Fig.4 小青竜湯の細胞内Ca²⁺濃度への影響

2-2. 抗アレルギー薬との比較

竹内らは、モルモットを用いてヒスタミン、セロトニン、アセチルコリンに対する小青竜湯と抗アレルギー薬の拮抗作用の比較を行っている。ケトチフェンがヒスタミンのみに、トラニラストがセロトニンとアセチルコリンに拮抗するのに対して、小青竜湯はこれら3つの全てに拮抗作用を示した⁹⁾。

2-3. 抗インフルエンザ作用

永井は、インフルエンザウイルス感染モデルとして、ヒトの感染に近いモデル系であるマウスの上気道感染法を用いての検討を行っている。実験方法として熱水抽出エキスを7週齢のBALB/cマウスにウイルス感染7日前より4日後まで小青竜湯を2g/kg経口投与し、mouse-adapted influenza virus A/PR/8/34 (H1N1)を上気道感染後、3日目と5日目に鼻腔洗液および肺洗液を採取し、ウイルス価を測定した結果、水投与群と比べ鼻腔のウイルス価の有意な低下が認められた。さらに肺洗液では3日目、5日目のいずれにおいても小青竜湯ではウイルスは全く検出されなかったが、葛根湯では、ウイルスの低下はみられなかった (Fig.5)。小青竜湯の抗インフルエンザウイルス活性発現の作用機序についても検討を行っており、抗インフルエンザウイルス活性の測定と同様、マウスに小青竜湯を経口投与し、インフルエンザウイルスを上気道感染させ、5日目に鼻腔洗液および肺洗液を採取し、プロテインGセファロースカラムを用いてIgAを分離して、ELISA法により抗インフルエンザウイルス抗体価を測定した結果、水投与群に比べ小青竜湯を投与したマウスでは、鼻腔洗液および肺洗液のいずれにおいても抗ウイルスIgA抗体価の有意な上昇が認められた (Fig.6)。

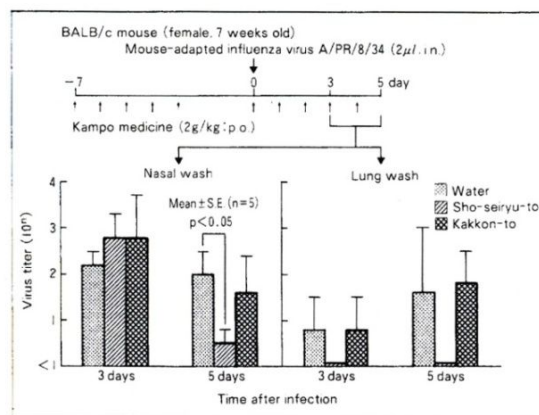


Fig.5 マウスのインフルエンザウイルス感染に対する漢方薬の効果

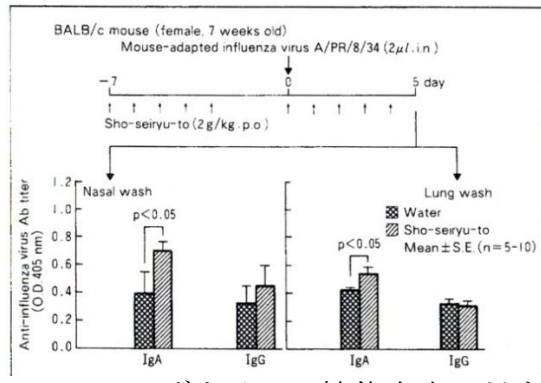


Fig.6 マウス抗インフルエンザウイルス抗体産生に対する小青竜湯の効果

この報告の中で、小青竜湯は加齢マウスにおいて抗インフルエンザ活性を示し、抗ウイルス活性が型および亜型で交差性を示すことを明らかにしている¹⁰⁾。また、小青竜湯の構成生薬である半夏から見いだされたピネリン酸が、経口投与により、経鼻的に接種されたインフルエンザワクチンに対する抗体産生の増強を示した¹¹⁾。

3. 小青竜湯の臨床報告

3-1. アレルギー性鼻炎

馬場らは、二重盲検化試験を全国 61 施設で 12 歳以上の通年性アレルギー性鼻炎患者、1 群各 100 例を目標に実施している。試験スケジュールは、初診から 1 週間を観察期間とし、この間に問診、アレルギー検査などによって、診断と重症度を決定し、症状の推移はアレルギー日記を用意し、服薬状況、症状の程度、副作用発現の有無などを本人あるいは保護者が記録した。使用薬剤と用法用量は、ツムラ小青竜湯顆粒剤（小青竜湯エキス 5g 含有）または識別不能のプラセボ（顆粒剤）をそれぞれ 1 日 9 g、分 3、毎食前または食間に経口投与した (Fig.7)。結果は、小青竜湯群の全般改善度は中等度改善以上が 44.1% (92 例中 41 例) であり、プラセボ群の 18.1% (94 例中 17 例) と比較し、有意に優れていた (U 検定: $p < 0.001$)。小青竜湯群の有用率は 46.2% (93 例中 43 例) であり、プラセボ群の 22.9% (96 例中 22 例) に比べ、有意に優れていた (U 検定: $p < 0.001$) (Fig.8)。症状別改善度 (2 週間) についてみると、くしゃみ発作の改善率 (消失+著明改善+改善/例数) は小青竜湯群 50.5%、プラセボ群 30.4%、水性鼻汁では小青竜湯 50.0%、プラセボ群 30.1%、鼻閉では小青竜湯群 62.3%、プラセボ群 36.5% であり、3 症状とも有意差をもって小青竜湯群に優れた改善が認められた (Fig.9)¹²⁾。

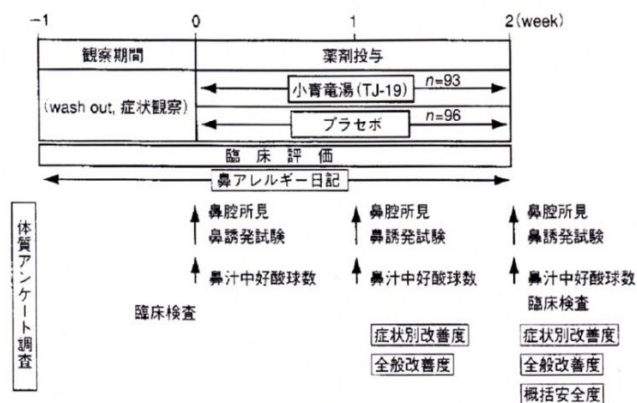


Fig.7 Protocol of a clinical trial comparing Shoseiryuto treated group and non-treated group for perennial nasal allergy.

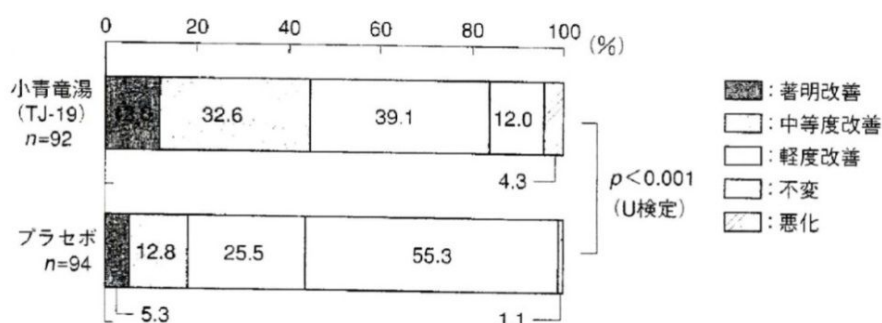


Fig.8 Degree of final overall improvement in a clinical trial comparing Shoseiryuto treated group and non-treated group for perennial nasal allergy.

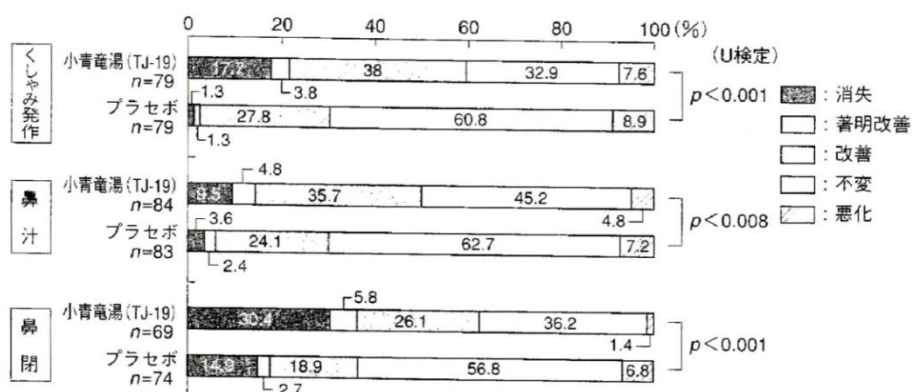


Fig.9 Degree of improvement by symptom (2 weeks) in a clinical trial comparing Shoseiryuto treated group and non-treated group for perennial nasal allergy.

3-2. アレルギーによる鼻閉

山際らが、鼻腔容積を超音波で測定する Acoustic rhinometer で検討を行い、アレルギー性鼻炎患者への小青竜湯の投与により鼻腔容積、最小鼻腔断面積とも有意に改善し、アレルギー性鼻炎によって起こる鼻閉を改善することを客観的に評価している¹³⁾。

3-3. スギ花粉症

河野らは、スギ花粉による鼻アレルギー症状を訴えて来院した患者15名に対して小青竜湯エキス錠 (EK-19) を原則として2週間経口投与し、投与前と投与後の症状を比較して、効果を検証した。結果、鼻汁に対しては14.3%が「改善」、42.9%が「やや改善以上」を示し改善傾向を示した。鼻閉に対しては「改善」が21.4%、「やや改善以上」が50.0%で有意な改善を示した。くしゃみに対しては14.3%が「改善」、「やや改善以上」が71.4%で有意な改善を示した。眼搔痒感に対しては14.3%が「改善」、「やや改善以上」が42.9%で有意な効果を示した。後鼻漏、流涙の項目では有意な効果は認められなかった。全般改善度は「改善」が46.7%、「やや改善以上」が73.4%でありスギ花粉症患者の約半数に対して一定の効果を示した¹⁴⁾。

3-4. アレルギー性結膜炎

森寺は、症例報告として49歳の女性において、インターール、ステロイド剤、抗生物質など4種の点眼薬を用いていたが、結膜充血中等度、眼瞼結膜浮腫中等度、眼瞼縁より上下眼瞼皮膚発赤し、一部角化様になり、搔けば痛みを伴もののに、一見薬剤アレルギーの所見を示したため、4種の点眼薬を中止したのち小青竜湯を投与した。投

与3日後には、眼瞼発赤びらは乾燥し、掻痒感の自覚症はほとんどなくなっていた。その後、小青竜湯を連服させたところ、眼所見は改善し症状も落ち着いた¹⁵⁾。

3-5. 気管支喘息

江頭らは、小青竜湯の気管支喘息に対する臨床効果を多施設（17施設）open trialで行っている（Fig.10）。16～70歳で寒証（寒がり、鼻水、くしゃみ）を持つ喘息患者69名に小青竜湯9g/日を投与し、2週間の対象期間に対して4～8週間の投薬期間の発作点数、治療点数、喘息点数、呼吸機能を比較した結果、最終全般改善度は軽度改善以上が79.6%、著明改善は18.8%を示した（Fig.11）¹⁶⁾。

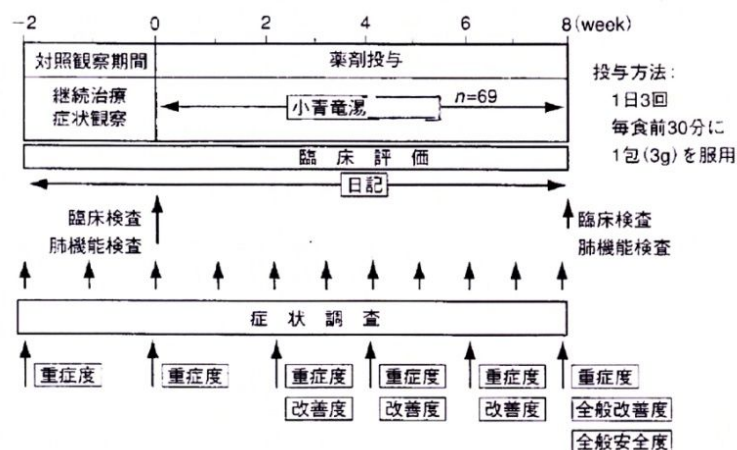


Fig.10 Protocol of a multi-center open trial of Shoseiryuto for bronchial asthma.

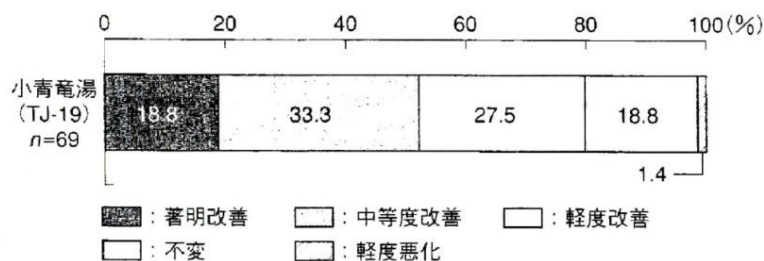


Fig.11 Degree of final overall improvement in multi-center open trial of Shoseiryuto for bronchial asthma.

栗原らは、アトピー型の気管支喘息に対する効果を群馬大学第一内科あるいは関連病院の喘息外来を受診した患者で、1) 発症年齢が35歳未満のもの。2) 気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎の何れかの家族歴、あるいは既往歴、合併症を有するもの。3) 特異的IgE抗体が陽性のもの。4) 過去1年間のIgE値が最高500IU/mL以上を示したもの。この4項目中2項目以上を満たすアトピー型の気管支喘息患者20名に対して、小青竜湯を4週間の観察期間の後、12週間の予定で投与した。年齢は10～57歳（平均32.1歳）、男性8例、女性12例であった。4週間の観察期間後、ツムラ小青竜湯を1日あたり5g（朝、夕食前各2.5g）、12週間の予定で20症例に投与した。小青竜湯投与期間中は、対症療法以外の治療内容の変更は行わなかった。小青竜湯投与開始時には、全例に気管支拡張剤が投与されていた。20列中2例は脱落、1例は副作用に

て中断，有効13例，無効4例であり，18例中13例（72.2%）に有用性が認められた．有効13例中5例は，途中から小青竜湯の投与のみとなった．また，血清IgE値は，20例中16例で小青竜湯投与前後にIgE値を測定したが有意の変動は認められなかった¹⁷⁾．

3-6. 気管支炎

宮本らは，大学付属病院 17 施設，病院 42 施設，診療所 3 施設において水様の痰，喘鳴および咳嗽のいずれかを有する気管支炎のうち，軽症あるいは中等症で，薬効を判断しえる程度の症状を有する 16 才以上 65 才未満の患者にツムラ小青竜湯エキス顆粒 9.0g（3 回/日），7 日，101 名（有効性解析），placebo 9.0g（3 回/日），7 日，91 名（有効性解析）に全般改善度，咳，痰等気管支炎症状の改善度，安全性を検討した．結果，投与終了時の中等度以上の全般的改善度は小青竜湯投与群で 57.4%，placebo で 42.9% と小青竜湯投与群が placebo 群に対し優れた．症状別の改善度は 3～4 日後に喀痰の切れは小青竜湯投与群が有意に優れ，喀痰の性状（膿性，粘稠度等），日常生活への支障の有無も優れていた．投与終了時は咳の回数，咳の強さ，喀痰の切れ，日常生活において小青竜湯は有意に優れ，くしゃみ，鼻閉に関しても優れる傾向であった¹⁸⁾．

また，川合らは，気管支炎患者 33 例に対して小青竜湯を 4 週間以上使用し，全般改善度 78.8%，咳の回数の改善度 78.9%，咳の強さの改善度 68.4%，痰の切れの改善度 63.2%と報告している¹⁹⁾．

3-7. アトピー性皮膚炎

福本は，アトピー性皮膚に小青竜湯を用いている．症例 1 は 16 歳の男子高校生で 10 年来アトピー性皮膚炎と診断されて全身の湿疹（浸潤性紅斑，丘疹，漿液性丘疹，鱗屑，痂皮）と掻痒感に悩まされ，4 種類の外用薬と 2 種類の内服薬（薬品名不詳）で治療するも，思ったようには改善をみなかった．内服薬は中止し，外用薬のみを次第に漸減しながら，小青竜湯 9g/分 3 を処方し，2 週間毎に来院した結果，約 2 ヶ月後には痒みもほとんど感じず，湿疹も体幹と顔面に数カ所紅斑が残る以外すべて消失した．その後は，1 日 1 服（3g/分 1）で良くコントロールされている．症例 2 は症例 1 の実兄である 21 歳男性で，小学校以来アトピー性皮膚炎と診断され，初診時には体幹・顔面・肘部・四肢に多数の浸潤性紅斑．小青竜湯 9g/分 3 から開始し，重症度が変化するに応じて用量を加減した結果，6 週間後には痒みは消失し，湿疹も背中に少し残るのみとなった．その後は，1 日 2 服（6g/分 2）で良くコントロールされている．この例においては症状の改善に応じて小青竜湯の用量を 9g→6g→3g と減量していったが，3g では若干の再燃を見たため 6g としたところ安定した．症例 3 は 20 歳の女子大生であるが，小学生の頃からアトピー性皮膚炎に悩まされており，皮膚科で抗ヒスタミン薬とステロイド外用剤が処方されていたが，内服薬は眠気の副作用で中止し，ステロイド剤は副作用への恐怖から使用しなくなった．初診時には背中・肘内側・膝内側・前胸部に湿疹（浸潤性紅斑，丘疹，漿液性丘疹）と掻爬痕が無数に見られた，小青竜湯 9g/分 3 から開始し，重症度が変化するに応じて用量を加減していった結果，6 週間後には痒みは完全に消失し，湿疹もほとんど消失した²⁰⁾．

3-8. 意欲賦活作用

尾崎らは，神経症にアレルギー性鼻炎，結膜炎を併発した 5 症例に小青竜湯を追加投与した結果，アレルギー性疾患の改善とともに，意欲賦活作用，抗うつ作用を認めたと報告をしている²¹⁾．また，意欲低下を標的症状とした，パーキンソン病 3 例，パーキンソン症候群 8 例で，重症度は Yahr 分類の II・III に分布し，痴呆は伴わなかつ

た 11 症例（男性 8 例，女性 3 例，年齢分布 54～81 歳）を対象に麻黄を含む漢方方剤（小青竜湯 7 例，葛根湯 4 例）を追加投与した。意欲低下の改善度は 2 週後（4 週後）の時点で，著明改善はなく，中等度改善は 0/11 例（2/11 例），軽度改善は 6/11 例（7/11 例），不変は 5/11 例（2/11 例）であり，悪化症例は認めなかった。抑うつ気分にも有効であった症例は，2 週後（4 週後）で，著明改善はなく，中等度改善は 1/11 例（9/11 例），軽度改善は 9/11 例（2/11 例），不変は 1/11 例（0/11 例）であった。自閉性にも有効であった症例は，著明改善はなく，中等度改善は 0/11 例（2/11 例），軽度改善は 3/11 例（5/11 例），不変は 8/11 例（4/11 例）であった。両症状とも悪化症例は認めなかった。小青竜湯，葛根湯の両方がパーキンソン症状にも有効であり，手指振戦，筋強剛，歩行障害（小刻み歩行，突進現象など）の 2 週後（4 週後）の軽度改善以上の有効例は，それぞれ 5/7 例（7/7 例），3/6 例（3/6 例），3/7 例（5/7 例）で，非常に有効であった²²⁾。

3-9. 妊婦への使用

石山は，1 年数ヵ月間のカルテから，妊娠中の感冒，及びアレルギー性鼻炎について漢方薬を服用した症例についての報告をしている。かぜに対する症例として，1) 水様鼻汁を主症状とするかぜに対して，小青竜湯のみの使用例が 13 例であり，投与日数は 5 日間が 10 例と最も多く，次に 7 日，3 日の順となっている。2) 水様鼻汁と咽頭痛を主症状とするかぜに対する治療においては，水様鼻汁の症状には小青竜湯を，咽頭炎の症状にはメイアクトを同時に投与した症例は 7 例であり，投与日数はほとんど 5 日間であり，いずれも症状の改善なく来院した例は全く認められなかった。妊娠中のアレルギー性鼻炎の小青竜湯による治療として 9 症例が記載されており，その中で，インターナル点鼻薬およびインターナル点眼薬の併用は 2 症例，インターナル点眼のみ併用が 2 症例，小青竜湯のみでの治療は 5 症例となっている。その中で 1 症例は出産前 10 日，出産後 4 日と出産前後に小青竜湯を投与した例が記載されており，点鼻・点眼薬の減量および中止を行い小青竜湯の服用で症状が落ち着いたと報告している²³⁾。

3-10. 他剤との併用

(1) 漢方薬の合方

1) 麻杏甘石湯との合方

鶴田の報告によると，難治性の喘息患者である 6 歳女児で，主訴は喘鳴。生後 4 か月頃より喘鳴が続きアトピー型気管支喘息を示唆し，2 歳 6 か月からテオフィリン徐放剤による RTC 療法（血中濃度を有効濃度に保つ）と抗アレルギー剤投与などを行ったが改善なく，種々の柴胡剤を次々投与したが改善せず，神秘湯に転方したところ軽減し約 6 か月続けたが重症発作で中止した。5 歳 6 か月より小青竜湯合麻杏甘石湯エキスを内服し 3 か月頃より軽快した²⁴⁾。

2) 五虎湯との合方

今中は，スギ花粉症患者の男性 24 名（年齢：7～72 歳 平均 36 歳），女性 27 名（年齢：7～75 歳 平均 36 歳）の計 51 名中 20 名に小青竜湯を使用した結果，有効率は 45%であったが，小青竜湯と五虎湯を併用した 16 名では有効率 87%と有効率の上昇を得ている²⁵⁾。

3) 小柴胡湯（柴朴湯），葛根湯加川芎辛夷との合方

大久保は，スギの特異抗体（IgE）陽性の花粉症患者 31 名（13～55 歳）を対象として，小青竜湯単独は 10 症例中，有効は 7 症例であり，小青竜湯と他剤との合方 15 症

例中，有効は15症例とすべてに有効であった．合方の基準として胸脇苦満が強い時は小柴胡湯（または柴朴湯）を，鼻閉が強いときは葛根湯加川芎辛夷を選択している²⁶⁾．

(2) 西洋薬との併用

1) ロラタジンとの併用

田中は，16歳以上の通年性アレルギー性鼻炎で，いずれも第2世代抗ヒスタミン薬で治療を実施（4週間以上）するも，鼻閉に対して効果不十分な58例を対象としロラタジン10mg錠を1日1回，小青竜湯を1日2～3回に分割し，それぞれ4週間併用投与した．なお，他の抗ヒスタミン薬，抗アレルギー薬，ロイコトリエン受容体拮抗薬，抗トロンボキサンA2薬，ケミカルメディエーター遊離抑制薬，Th2サイトカイン阻害薬，ステロイド薬，交感神経刺激薬（血管収縮性点鼻薬），副交感神経遮断薬（抗コリン薬）は併用禁止とした．鼻閉改善度は「改善」17例（29.3%），「やや改善」27例（46.6%），「不変」14例（24.1%），「やや悪化」「悪化」はなく，「やや改善」以上が75.9%（44/58）であった，眠気改善度は「改善」10例（17.2%），「やや改善」29例（50.0%），「不変」19例（32.8%），「やや悪化」「悪化」はなく，「やや改善」以上が67.2%（39/58）であった．全般症状改善度は「改善」13例（22.4%），「やや改善」18例（31.0%），「不変」22例（37.9%），「やや悪化」5例（8.6%），「悪化」はなく，「やや改善」以上が53.4%（31/58）であった（Fig.12）²⁷⁾．

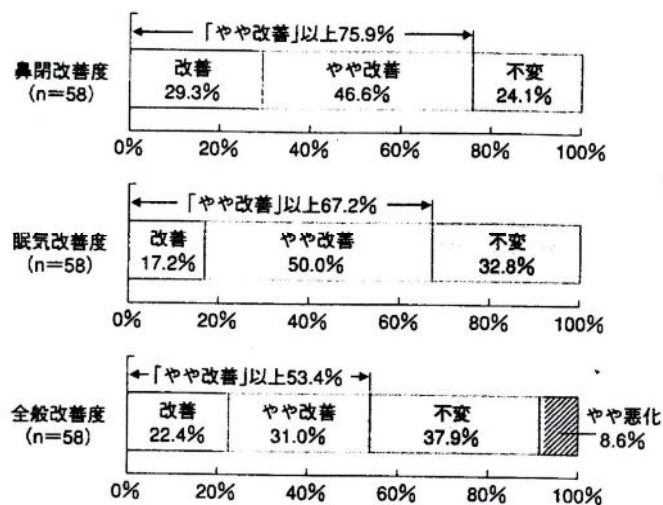


Fig.12 ロラタジンと小青竜湯併用後の症状改善度

2) マイレン酸クロルフェニラミンとの併用

大貫は，水様鼻汁，くしゃみ，眼の痒みなどを症状とする年齢は31歳から63歳の6症例にツムラ小青竜湯エキス顆粒（医療用）1日7.5gとマイレン酸クロルフェニラミン散（アレギン散）1日0.5gを混合し，毎食後に投与した．小青竜湯の投与にあたっては漢方特有の「証」の考慮はなく使用し，著効4例，有効2例で無効例が存在しなかった²⁸⁾．

3) 点鼻・点眼薬との併用

本間は，皮内反応，RAST値を測定し，スギ花粉症と確定した20例（男性7例，女性13例）に対し，局所的にベクロメタゾンなどの鼻腔内吸入療法，インターール点眼液などの点眼療法を行い，全身的に小青竜湯を内服させた結果，総合効果で著効2

例，有効 18 例で無効例はなかった²⁹⁾。

3-11. 他剤との比較

(1) 漢方薬での比較

1) 麻黄附子細辛湯

吉本らは，初診の花粉症（アレルギー性鼻炎）患者のうち，過去に花粉症を指摘された患者と本年初めて鼻炎症状を呈した患者の場合は鼻汁好酸球試験陽性かつ IgE 高値の患者を対象とし，虚証の患者を除外した小青竜湯群 34 例中，著明改善は 38.2%，中等度改善は 14.7%，軽度改善は 14.7% であり，麻黄附子細辛湯群は 32 例で著明改善は 43.8%，中等度改善は 9.4%，軽度改善は 18.8% であり両者に有意な差を認めなかった³⁰⁾。

2) 苓甘姜味辛夏仁湯，越婢加朮湯，大青竜湯，桂麻各半湯，五虎湯，および麻黄附子細辛湯の 6 種

森らの報告では，1996 年から 6 年間，春季花粉症に対する小青竜湯と他の 6 種類（苓甘姜味辛夏仁湯，越婢加朮湯，大青竜湯，桂麻各半湯，五虎湯，麻黄附子細辛湯）との効果を比較している。対象は初診の成人患者で，毎食後服用し，小青竜湯との比較を毎年行っている。小青竜湯の全般改善度は軽度改善以上の平均が 70%，中等度改善以上の平均が 50% と，その有用性を明らかにしている。また，小青竜湯と他の 6 種類の方剤との比較は，大青竜湯は軽度改善以上が 88%，中等度改善以上が 63% と小青竜湯と比べて効果がよかったが，他の方剤は同程度の効果であった³¹⁾。

(2) 西洋薬との比較（ケトチフェン）

大屋は，スギ花粉症に対して小青竜湯を季節前投与し，その予防効果をケトチフェンと比較検討した。花粉飛散開始日の 2 週間前に投与を行った 29 症例で，小青竜湯群 15 例，ケトチフェン群 14 例において，鼻アレルギー日記による症状別効果判定では，くしゃみ発作，鼻汁，鼻閉のいずれの鼻症状もケトチフェンと同程度の効果が認められた。鼻症状全般に対する中等度以上の改善率は，小青竜湯群で 66.7%，ケトチフェン群で 64.3% と同程度の効果が認められた。患者アンケートによる全体の印象では「よかった」以上が小青竜湯群 73.3%，ケトチフェン群 71.4% で同程度であった³²⁾。

3-12. 「症」による使用

宮本は，気管支炎に対する小青竜湯の有効性を 192 症例（ツムラ小青竜湯エキス顆粒：101 名，placebo：91 名）で二重盲検群間比較試験を行っている。小青竜湯群は全般改善度で中等度以上の有用が 57.4%，対照群は 42.9% で小青竜湯群が有意に高く，有効性を実証している。このなかで，漢方医学的観点からの分析をおこない，虚証と考えられる症例を除外して解析すると，全般改善度はさらに高くなり，咳および水様の痰を有する小青竜湯証のグループでは全般改善度の有効率が最も高く，症例を選べば高い有効率が期待できる³³⁾。

盛は，スギ花粉症で受診し，漢方治療が有効であった 100 症例（男性 33 例，女性 67 例），年齢分布は 7 歳から 65 歳で，漢方薬単独症例 76 例，西洋薬併用症例 24 例についての報告で，漢方処方は，『傷寒論』に基づいて，陽病期（太陽・少陽・陽明）と診断して治療した症例は 45 例であり，陰病期（太陰・少陰・厥陰）と診断して治療した症例は 55 例であった。太陽病期の症例が 45 例中に小青竜湯は 10 例であった（Table 2）。患者の体格を筋肉質でガッチリ型，普通型，肥満型，やせ型に分けて観察したところ，アレルギー性鼻炎患者ではほぼ 60% が中間証を思わせる普通型であり，

この体格別の全般改善度の解析でも、普通型で小青竜湯群がプラセボ群に比し著明な有意差 ($p < 0.001$) を示した³⁴⁾。

Table 2 スギ花粉症に対する有効方剤の内訳 陽病期 (45 例)

太陽病期	葛根湯	10 例
	小青竜湯	10 例
	桂枝湯	1 例
太陽と小陽の併病	小青竜湯合柴胡桂枝湯	4 例
少陽病期	柴胡桂枝湯	17 例
	四逆散類	2 例
少陽と陽明の併病	柴胡桂枝湯合白虎加人參湯	1 例

湯田らが行った 61 施設 220 例でのツムラ小青竜湯とプラセボを 2 週間服用させた比較試験で、中間証を中心に有効例が出ることが確認されている (Fig.13)³⁵⁾。

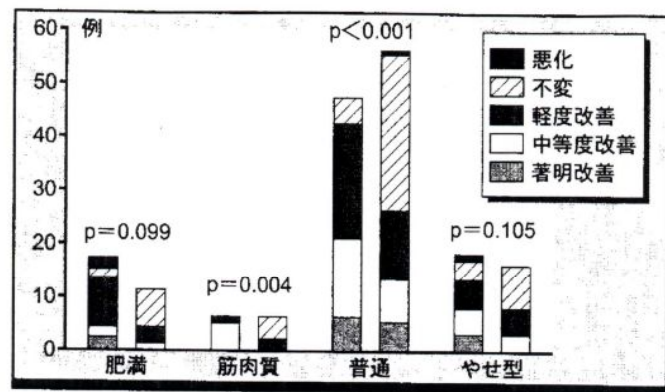


Fig.13 小青竜湯とプラセボの体格による全般改善度
(左カラム：小青竜湯，右カラム：プラセボ)

福本によると、6名の若年性アトピー性皮膚炎患者（女性3名，男性3名，19歳～31歳，平均22歳）に対して小青竜湯療法と気血水診断を行っている。アトピー性皮膚炎患者の初診時における水滯スコアと血虚スコアには明らかな負相関 ($r = -0.95$) が見られ，さらにアトピー性皮膚炎患者の初診時における血虚スコア/水滯スコア比と主観的重症度には明らかな正相関 ($r = +0.99$) が見られた。さらにアトピー性皮膚炎患者の初診時における気虚スコアと血虚スコアには明らかな正相関 ($r = +0.68$) が見られた。また，アトピー性皮膚炎患者で初診時に血虚を呈している症例では，小青竜湯療法の経過とともに全員の血虚が改善された³⁶⁾。

3-13. 相互作用

大西らは，小青竜湯がカルバマゼピン血中濃度に及ぼす影響をランダム化比較試験で行っている。健康成人男性4名にツムラ小青竜湯エキス顆粒 9.0g/日を1日3回食前投与で7日間服用し，途中4日目朝にカルバマゼピン 200mg を服用。他に，カルバマゼピン 200mg を服用し，カルバマゼピン投与前，投与 1.5, 4, 8, 24, 48, 72 時間後に採血をおこない，血中カルバマゼピンならびにその代謝物のカルバマゼピン-10, 11-エポキシド濃度を測定した結果，小青竜湯併用の有無にかかわらず，血中カルバマゼ

ピンならびにその代謝物のカルバマゼピン-10, 11-エポキシド濃度に関して、血中最大濃度、最大濃度到達時間、消失相の傾き、消失半減期、血漿中濃度時間曲線下面積、平均滞留時間に差を認めず、小青竜湯の内服は、カルバマゼピンの血中濃度には影響を与えなかった³⁷⁾。

3-14. 副作用

森らによると、アレルギー性鼻炎の患者28例中で、胃部不快感を訴えて1週間で中止した例が1例あり、口渇を訴えたものが2例、胃部膨満感を訴えたものが1例あったが、服薬は継続できた³⁸⁾。

富岡らは、喘息で小青竜湯を服用した時の副作用は、37例中2例（5.4%）に認められた。その内訳は発疹1例（投与後2週より発現）、下肢の冷感1例（4週より）であり、前者は中止により消失、後者は投薬を継続した。また、血液生化学的な副作用はみられなかったとしている³⁹⁾。

栗原らによると、アトピー型の気管支喘息患者への小青竜湯投与前後の生化学検査（GOT, GPT, LDH, Al-P, BUN, 尿酸, Na, K, Cl）血算、検尿で異常は認められなかった。副作用の出現した1例（頭がのぼせる感じ）は、小青竜湯の投与中止後すぐに症状は消失した⁴⁰⁾。

馬場らは、アレルギー性鼻炎で小青竜湯を服用し、副作用の発現率をプラセボと比較し、小青竜湯群 6.5%（107例中7例）、プラセボ群 6.4%（110例中7例）で両群間に有意差はなかった。小青竜湯群の主な副作用は、消化器症状、頭痛などで、重篤なものは認めなかった¹²⁾。

おわりに

小青竜湯は、アレルギー性鼻炎や気管支喘息などのアレルギー疾患に対する有効性が確認されてきた方剤であり、近年の基礎研究によって有効性発現の機序も明らかになってきた。小青竜湯は、水毒体質で虚実中間証を中心として幅広く使用でき、泡沫水様性の痰、水様性鼻汁、くしゃみなどを伴う病態、かぜ症候群、気管支炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎などに適応する。小青竜湯のアレルギー性鼻炎に対する有効性は、多施設協同二重盲検比較臨床試験でも証明されている。気管支喘息においても、血清 IgE 抗体が高値でアトピー型に特に有効であり、西洋医学的検査を目標にしても一定の効果を得ることが出来る。難治性アレルギー疾患において単独あるいは、西洋薬との併用で良好な効果が得られている。他の使用法として、パーキンソン病における L-DOPA の長期服薬による副作用の回避にも期待できる漢方薬である。

小青竜湯はあまり虚弱な患者には用いないほうがよいとされており、「証」を考慮して虚弱と考えられる症例を除外して使用することで更に有効性を上げることも可能と考えられる。

副作用の観点から、アレルギー疾患に使用される抗ヒスタミン薬は眠気や口渇を起こすことがある。これらは重篤な副作用ではないが、日常生活において不自由を感じることが多い。小青竜湯は、眠気の誘発や重篤な副作用もないため日常生活の低下を起こすこともなく服用できる。今回の調査結果から小青竜湯は、様々な疾患に対して有効性・安全性から有用な漢方処方であると考えられた。ただし、構成生薬の麻黄は、交感神経刺激作用があり、テオフィリン製剤やβ刺激薬との併用や循環器疾患を持つものには十分な注意が必要である。

参考文献

- 1)池田孔己ほか, オブアルブミン感作マウスによる小青竜湯の抗原提示細胞とCD4⁺T細胞の相互作用に及ぼす影響, 漢方と免疫・アレルギー, 17, 10-20, 2004.
- 2)Nagai T et al, Anti-allergic activity of a Kampo (Japanese herbal) medicine ‘Sho-seiryu-to (Xiao-Qing-Long-Tang)’ on airway inflammation in a mouse model, International Immunopharmacology, vol.4 (10-11), 1353-1365, 2004.
- 3)板倉洋治ほか, EBMにもとづくアレルギー疾患の漢方治療EBMにもとづくアレルギー疾患の漢方治療, アレルギー・免疫, vol.9, No.7, 760-766, 2002
- 4)Sakaguchi M et al, Pharmacological characteristics of Sho-seiryu-to, an antiallergic Kampo medicine without effects on histamine H₁ receptors and muscarinic cholinergic system in the brain, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 18(1), 41-47, 1996.
- 5)Sakaguchi M et al, Further pharmacological study on Sho-seiryu-to as an antiallergic, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 19(10), 707-713, 1997.
- 6)済木育夫, アレルギー性皮膚疾患に用いられる漢方方剤, アレルギー・免疫, vol.9, No.7, 790-799, 2002.
- 7)Sakaguchi M et al, Effect of Sho-seiryu-to on experimental allergic rhinitis in guinea pigs, Methods Find Exp Clin Pharmacol, 21, 303-308, 1999.
- 8)Ikeda K et al, Cellular mechanism in activation of Na-K-Cl cotransport in nasal gland acinar cells of guinea pig, J Member Biol, 146, 307-314, 1995.
- 9)竹内良夫ほか, 和漢薬「小青竜湯」の抗アレルギー作用特に既製抗アレルギー剤との比較, アレルギー, 34, 387-393, 1985.
- 10)永井隆之, 小青竜湯の抗インフルエンザウイルス活性, Prog. Med, vol.16, No.6, 1691-1695, 1996.
- 11)永井隆之ほか, 小青竜湯の粘膜免疫系を介した気道免疫調節作用, 漢方と免疫・アレルギー, vol.15, 47-55, 2001.
- 12)馬場駿吉, 耳鼻咽喉科疾患とEBM-アレルギー性鼻炎に対する小青竜湯の薬効評価を中心に-, Prog Med, vol.22, No.9, 2123-2126, 2002.
- 13)山際幹和ほか, 小青竜湯 (TJ-19) の鼻アレルギー患者の鼻閉塞に対する効果, 診断と治療, vol.84, 533-544, 1996.
- 14)河野英浩ら, 小青竜湯エキスのスギ花粉症の鼻炎症状に対する臨床効果, 耳展, 43, 3, 253-257, 2000.
- 15)森寺保, 花粉症 (アレルギー性結膜炎) と漢方, 日常診療に役立つ「漢方診療」, vol.30, 10, No.2, 49-51, 1991.
- 16)江頭洋祐ほか, 気管支喘息に対する小青竜湯の臨床効果, 多施設 open trial による評価, 日本東洋医学雑誌, 45, 859-876, 1995.
- 17)栗原正英ほか, アトピー型の気管支喘息に対する小青竜湯の効果についての臨床的検討, アレルギーの臨床, 7(1), 62-64, 1987.
- 18)宮本昭正ほか, TJ-19 ツムラ小青竜湯の気管支炎に対する Placebo 対照二重盲検群間比較試験, 臨床医薬, 17, 1189-1214, 2001.
- 19)川合満ほか, 気管支炎に対するツムラ小青竜湯の臨床効果, Ther Res, 12, 2617-2625, 1991.
- 20)福本一郎, アトピー性皮膚炎小青竜湯療法の研究, 東方医学, vol.18, No.1, 57-65, 2002.
- 21)尾崎哲ほか, 小青竜湯の意欲賦活作用 (第一報), 近中病医誌, 14, 73-79, 1993.
- 22)尾崎哲ほか, 小青竜湯の意欲賦活作用について (麻黄の抗パーキンソン作用の可能性), 漢方診療, vol.15, No.2, 32-36, 1996.

- 23)石山祐一, 妊婦の感冒及びアレルギー性鼻炎に対する漢方治療による臨床検討, 漢方と最新治療, 14(1), 65-68, 2005.
- 24) 鶴田光敏, 難病・難症の漢方治療, 第6集, 小児の難治性喘息の漢方療法, 現代東洋医学, 110-111, 1994.
- 25)今中政支ほか, スギ花粉症に対する漢方薬併用療法の臨床効果, 日本東洋医学雑誌, 60, 611-616, 2009.
- 26)大久保慎一, 漢方製剤(エキス剤)による一般外来治療の有益性(IV) スギ花粉症に対する治療成績より, 漢方診療, 16, 28-30, 1997.
- 27)田中久夫, 通年性アレルギー性鼻炎に対するロラタジンと小青竜湯の併用効果の検討, Prog. Med, 27, 675-681, 2007.
- 28)大貫達也, 花粉症に対する小青竜湯の使用経験, 日常診療に役立つ「漢方診療」, vol.10, No.2, 77-79, 1991.
- 29)本間誠一, スギ花粉症に対する漢方エキス製剤(小青竜湯)の臨床効果, 日常診療に役立つ「漢方診療」, vol.10, No.2, 38-41, 1991.
- 30)吉本達雄ほか, 春季花粉症に対する小青竜湯と麻黄附子細辛湯の効果一両方剤効果の検討一, Therapeutic Research, vol.23, No.11, 2253-2258, 2002.
- 31)森寿生ほか, 春季花粉症の麻黄剤を主とした6年間の治療成績, progress in Medicine, vol.23, 1925-1929, 2003.
- 32)大屋靖彦, スギ花粉症に対する小青竜湯の季節前投与の有効性について, 漢方診療, vol.10, No.2, 42-48, 1991.
- 33)宮本昭正, 気管支炎に対する小青竜湯の効果, Pharma Medica, vol.25, No.9, 23-25, 2007.
- 34)盛克己ほか, スギ花粉症に対する漢方有効方剤の検討, 漢方の臨床, 第51巻, 第2号, 209-214, 2004.
- 35)湯田厚司ほか, EBMにもとづくアレルギー疾患の漢方治療(耳鼻科の立場から), アレルギー・免疫, vol.9, No.7, 767-768, 2002.
- 36)福本一朗, 血虚スコアを用いたアトピー性皮膚炎重症度診断法の基礎研究, 東方医学, vol.25, No.2, 1-7, 2009.
- 37)Ohnishi N et al, Studies on Interactions Between Traditional Herbal and Western Medicines. II. Lack of Pharmacokinetic Interaction Between Shoseiryu-to and Carbamazepine in Healthy Volunteers, TDM 研究, 16, 399-404, 1999.
- 38)森壽生ほか, 春季アレルギー性鼻炎(花粉症)に対する小青竜湯と桂麻各半湯(桂枝湯合麻黄湯)の効果, Therapeutic Research, vol.20, No.10, 2941-2947, 1999.
- 39)富岡眞一ほか, 漢方における「証」の客観的評価の試み, 臨床と研究, 59巻11号, 3659-3364, 1982.
- 40)栗原正英ほか, アトピー型の気管支喘息に対する小青竜湯の効果についての臨床的検討, アレルギーの臨床7, (1), 62-64, 1987.