原　著

疼痛疾患に対するブシ末の有用性について

中永士師明
秋田大学大学院医学系救急・集中治療医学講座

（平成 21 年 12 月 4 日受付）

要旨：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．ブシ末（TJ-3023，ツムラ）を 330 例（男性 158 例，女性 172 例）に処方（1.0～7.0g/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．平均年齢は 61.6±14.0 歳（17 歳～94 歳）であった．ブシ末に関して著効 152 例，有効 104 例，無効 74 例で，著効と有効を合わせると 77.6% であった．副作用は 4 例（咽頭違和感，舌のしびれ，めまい）に認められた（1.2%）．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．

（日職災医誌，58：150―154，2010）

―キーワード―
疼痛，漢方薬，附子

はじめに

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，アコニチン型ジエ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のもかかわらず，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[3)～7)]．我々はこれまでにハナトリカブトが原料である修治ブシ末（TJ-3022，ツムラ）を用いて整形外科領域の疼痛疾患に対する有用性，安全性について報告した[8)]．近年，ハナトリカブトとオクトリカブトを一定比率で混合させたブシ末（TJ-3023，ツムラ）が新たに製造されて臨床使用できるようになった．鎮痛効果や抗アロデニア効果を検討する動物実験において TJ-3022 より TJ-3023 の方が高い効力を示すことが報告されているが[9)]，TJ-3023 の治療効果に対する前向き試験の臨床報告はない．今回，TJ-3023 を用いたブシ末の有用性，安全性について疼痛疾患に対して前向き研究を行ったので報告する．

対象と方法

本研究は秋田大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会の承認を得ている．

2007 年 7 月から 2009 年 11 月までの 2 年 5 カ月の間にブシ末（TJ-3023）を用いた疼痛疾患 330 例（男性 158 例，女性 172 例）を対象とした．原疾患の内訳を表 1 に示す．原疾患は変形性膝関節症が 82 例と最も多く，肩関節周囲炎 59 例，腰椎椎間板ヘルニア 54 例，腰部脊柱管狭窄症 40 例と続いた．

初回服用量は体格，症状に応じて 1.0～3.0g/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．

治療の効果判定には Visual Analog Scale（VAS）を用

表 1　原疾患（重複あり）

・変形性膝関節症	82 例	・デクエルバン病	2 例
・肩関節周囲炎	59 例	・線維筋痛症	2 例
・腰椎椎間板ヘルニア	54 例	・手根管症候群	2 例
・腰部脊柱管狭窄症	40 例	・多発性筋痛症	2 例
・腰椎椎間板症	27 例	・変形性指節間関節症	2 例
・頸椎症	24 例	・腓腹筋挫傷	2 例
・変形性脊椎症	18 例	・変形性足関節症	1 例
・骨粗鬆症	15 例	・筋・筋膜性腰痛症	1 例
・腰椎分離辷り症	15 例	・ベーカー嚢腫	1 例
・頸椎捻挫	8 例	・肋間神経痛	1 例
・頸椎椎間板ヘルニア	6 例	・片頭痛	1 例
・上腕骨上顆炎	5 例	・弾発指	1 例
・関節リウマチ	4 例	・前距腓靭帯損傷	1 例
・胸腰椎圧迫骨折	4 例	・膝内障	1 例
・変形性股関節症	3 例	・脊髄損傷後対麻痺	1 例
・ヘバーデン結節	4 例	・足底腱膜炎	1 例
・偽痛風	2 例	・腰椎捻挫	1 例

表 2　既往症（重複あり）

・高血圧症	86 例	・慢性中耳炎	2 例
・胃炎・胃潰瘍	29 例	・胆石症	2 例
・高脂血症	19 例	・後縦靭帯骨化症	2 例
・不眠症	19 例	・慢性気管支炎	2 例
・糖尿病	9 例	・うつ病	2 例
・不安神経症	8 例	・腸閉塞術後	2 例
・関節リウマチ	7 例	・乳癌術後	2 例
・狭心症	6 例	・更年期障害	1 例
・脊椎圧迫骨折	6 例	・悪性リンパ腫	1 例
・痛風	6 例	・貧血症	1 例
・前立腺肥大	6 例	・甲状腺機能低下症	1 例
・骨粗鬆症	3 例	・腰部脊柱管狭窄症	1 例
・肝機能障害	3 例	・うつ病	1 例
・てんかん	3 例	・口唇ヘルペス	1 例
・僧帽弁閉鎖不全	3 例	・慢性肺気腫	1 例
・気管支喘息	3 例	・大腸憩室炎	1 例
・内痔核	2 例	・膀胱炎	1 例
・脳梗塞	2 例	・頸椎捻挫	1 例

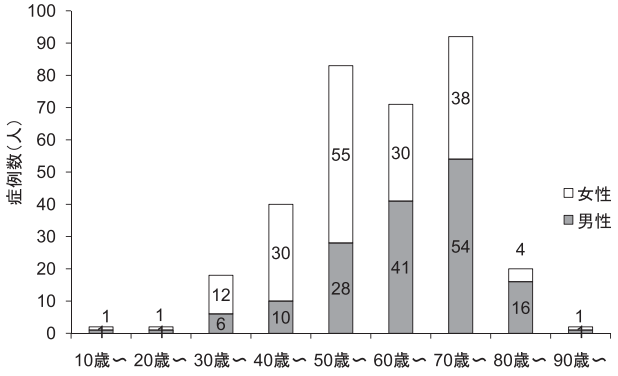

図 1　性別年齢分布

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．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．平均年齢は 61.6±14.0 歳で，50 歳から 70 歳代が多かった．男性の平均年齢は 65.6±13.6 歳，女性の平均年齢は 57.8±13.4 歳で男性の方が有意に高値を示した（$p<0.0001$）．

2. 既往症

高血圧症が 86 例と最も多く，以下，胃炎・胃潰瘍 29 例，高脂血症，不眠症 19 例と続いた（表 2）．

3. ブシ末を加味した方剤

重複処方例は 67 例であった．八味地黄丸と牛車腎気丸が 62 例と最も多く，以下，薏苡仁湯 49 例，芍薬甘草湯 41 例，桂枝加朮附湯 28 例と続いた（表 3）．

表 3　方剤（重複 67 例）

・八味地黄丸	62 例	・桂枝茯苓丸加薏苡仁	6 例
・牛車腎気丸	62 例	・通導散	5 例
・薏苡仁湯	49 例	・桃核承気湯	4 例
・芍薬甘草湯	41 例	・十全大補湯	5 例
・桂枝加朮附湯	28 例	・当帰四逆加呉茱萸生姜湯	3 例
・桂枝茯苓丸	19 例	・苓姜朮甘湯	3 例
・防已黄耆湯	17 例	・六君子湯	2 例
・二朮湯	17 例	・大柴胡湯	1 例
・治打撲一方	14 例	・温経湯	1 例
・五積散	9 例	・大建中湯	1 例
・当帰芍薬散	7 例	・柴胡加竜骨牡蠣湯	1 例
・越婢加朮湯	7 例	・真武湯	1 例
・半夏厚朴湯	7 例	・大防風湯	1 例
・葛根湯	6 例	・抑肝散	1 例
・疎経活血湯	7 例	・大黄甘草湯	1 例
・加味逍遥散	6 例	・清心蓮子飲	1 例
・五苓散	6 例	・苓桂朮甘湯	1 例
・補中益気湯	6 例	・滋陰降火湯	1 例

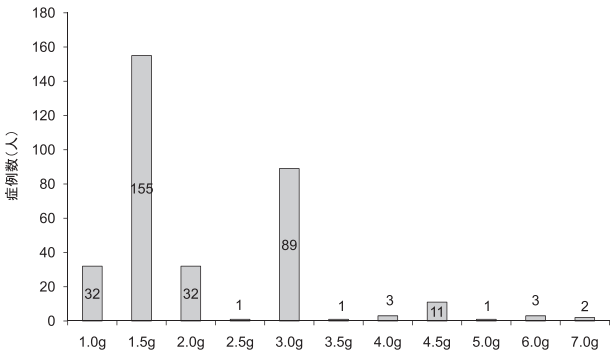

図 2　ブシ末一日投与量

4. ブシ末の 1 日投与量

1.0g から 7.0g まで使用し，1.5g が 155 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 2.5±1.3 g，女性群 1.8±0.8g で男性の方が有意に多くなった（$p<0.0001$）．

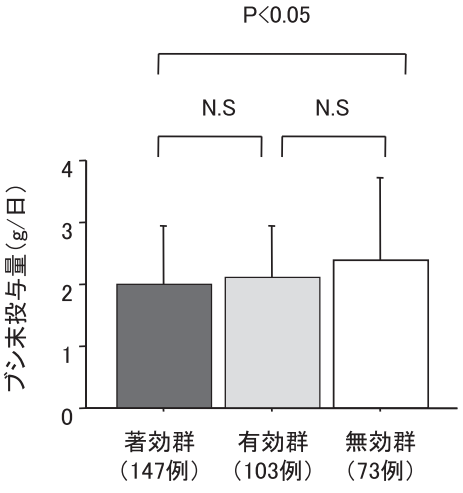

図 3　ブシ末投与量と治療成績

表 4　性別治療成績

	著効	有効	無効
男性	61	57	40
女性	91	47	34

P ＜ 0.05

5. 4 週間後の治療成績

著効 152 例，有効 104 例，無効 74 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 77.6% 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 2.0 ± 0.9g，有効群 2.1 ± 0.9，無効群 2.4 ± 1.4g で，著効群と有効群，有効群と無効群の間にはそれぞれ有意差は認められなかった（p = 0.4251，p = 0.968）．しかし，著効群と無効群では無効群の方が有意に高値を示した（p = 0.0172，図 3）．また，性別治療効果について女性の治療効果が有意に高くなった（p = 0.0331，表 4）．

6. 副作用

副作用は 4 例（1.2%）に認められた．症状としては咽頭違和感 2 例，舌のしびれ 1 例（39 歳，女性，既往歴：大腸憩室炎：当帰芍薬散 7.5g，ブシ末 3.0g），めまい 1 例（42 歳，女性，既往歴：なし：五積散 7.5g，ブシ末 1.5 g）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]．また，我々は修治ブシ末（TJ-3022）単独服用により手指の皮膚温および組織血流量が増加することから附子には温熱作用や血流量増加作用があることを報告した[10]．しかし，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は疼痛疾患に対する随証治療のため，八味地黄丸，牛車腎気丸，薏苡仁湯，芍薬甘草湯，桂枝加朮附湯をはじめ，36 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]．我々の修治ブシ末（TJ-3022）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[8]．また，男女間にも治療成績に有意差は認められていなかった．しかし，今回の検討では著効群の方が無効群よりも投与量が少なくなっていた．さらに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，女性の方が治療成績は有意に良かった．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が重要であろう．

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[5]．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[11]．我々の修治ブシ末（TJ-3022）の検討では有効例は 75.3% であったが，今回はさらにその結果を上回る 77.6% であった．今回も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っ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 77.4% 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．さらに以前の研究では平均修治ブシ末投与量は 3.4 ± 1.2g（247 例）に対して今回は 2.1 ± 1.0g と投与量が少なくなっていた．これは今回使用した附子の違いも影響していると思われる．附子の鎮痛成分として 4 種類のアコニチン型ジエステルアルカロイド（アコニチン，ジェサコニチン，ヒパコニチン，メサコニチン）が知られている[12]．TJ-3022 は原料がハナトリカブトのため，ジェサコニチンは含有されていない．我々もヒトにおける TJ-3022 と TJ-3023 の比較において，TJ-3022 群ではジェサコニチンは検出されないことを報告した[13]．一方，TJ-3023 はハナトリカブトとオクトリカブトを一定比率で混合させている．我々の検討でも TJ-3023 においてオクトリカブトに含有されているといわれているジェサコニチンが検出されている．また，TJ-3023 は TJ-3022 よりも修治時間を短縮させて製造されているため，メサコニ

チン，ヒパコニチン，アコニチンの含量も高まっている．鈴木らはマウスやラットの実験において TJ-3023 の方が TJ-3022 より高い鎮痛効果や抗アロデニア効果を示すことを報告している[9]．

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 1,033 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，しびれがあった以外に重症例はない[5]．我々の TJ-3022 の検討では副作用は 1.2% で，重篤なものは認めなかった[8]．今回も副作用は 1.2% であった．症状も咽頭違和感，舌のしびれ，めまいといずれも軽症であった．咽頭違和感の 2 例は咽頭通過時の違和感だけで粉末という剤形によるものであった．舌のしびれの症例はブシ末の中止で速やかに症状の改善をみた．めまいの症例はブシ末により冷え症の改善を認め，患者からの服用継続の強い希望があったため，1.5g/日から 0.6g/日に減量したところ，めまいも消失した．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．ブシ末は湯に溶解しづらいため，嚥下補助製品を用いるなどの服用に工夫が必要であろう．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．

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 45.5% 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．NSAIDs 服用により消化器症状をきたすことはよく知られている[14)15]．また，シクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬を使用しても虚血性心疾患を合併する危険性があり[16]，心血管疾患の既往のある患者には投与を躊躇せざるを得ないことがある．そのような場合には附子を含めた漢方薬も疼痛治療の選択肢の一つとなろう．TJ-3022 の検討では，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．今回も同様の無効例も存在したが，TJ-3022 よりは少ない服用量で同等の以上の効果が得られたため，より安全性が高まったといえよう．昨今の医療情勢を鑑みると医療費の削減は重要な課題である．概して漢方薬は安価であり，今後は対費用効果も考慮したブシ末と NSAIDs との比較試験についても検討していきたい．

謝辞：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　明先生に深謝したします．

文　献

1）能勢充彦，新井哲也，趙　長崎，他：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）中永士師明：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．日東医誌　60：81—85, 2009.
9）鈴木康之，譲原光利，加瀬義夫，他：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.
10）中永士師明：ブシ末単独服用による手指の皮膚温および組織血流量に及ぼす影響について．日東医誌　59：809—812, 2008.
11）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.
12）鈴木康之，滝　昌則，浅見明俊，他：附子アルカロイドの鎮痛作用について．痛みと漢方　4：15—18, 1994.
13）Nakae H, Fujita Y, Igarashi T, et al: Serum aconitine concentrations after taking powdered processed Aconiti tuber. Biomedical Res 29: 225—231, 2008.
14）Griffin MR, Piper JM, Daugherty JR, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. Ann Intern Med 114: 257—263, 1991.
15）Hippisley-Cox J, Coupland C, Logan R: Risk of adverse gastrointestinal outcomes in patients taking cyclooxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 331: 1310—1316, 2005.

16) Hippisley-Cox J, Coupland C: Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis. BMJ 330: 1366, 2005.

別刷請求先 〒010-8543 秋田市本道 1—1—1
秋田大学大学院医学系救急・集中治療医学講座
中永士師明

Reprint request:
Hajime Nakae
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine, 1-1-1, Hondo, Akita, 010-8543, Japan

Efficacy of Powdered Processed Aconiti Tuber in Patients with Arthralgia and Somatic Pain

Hajime Nakae
Department of Emergency and Critical Care Medicine, Akita University Graduate School of Medicine

Heat-treated and detoxified Aconite Tuber has many useful properties such as analgesic, diuretic, and cardiotonic effects. In this study, we assessed the effectiveness of processed Aconiti tuber in patients with arthralgia and somatic pain from the viewpoint of a decrease in the Visual Analog Scale (VAS) and adverse reactions. 330 patients (158 men and 172 women) were treated with Aconite tuber powder (TJ-3023: *Aconitum carmichaeli* Debeaux and *Aconitum japonicum* Thunberg, Tsumura & Co, Tokyo) (1.0–7.0 g/day) added to Kampo extract granules. The mean age of these patients was 61.6 ± 14.0 years (range 17–94 years). The VAS was used for the assessment of pain-relieving effect. 152 patients improved drastically (the pre/post administration VAS ratio was less than 50%), 104 improved (between 51 to 75%), and 74 did not improve (more than 76%). 77.6% of patients improved in total. 4 patients (1.2%) showed adverse reactions, such as discomfort of the pharynx, tongue numbness and dizziness, but they were not of a serious problem. This study suggests that Aconite tuber powder can be used more widely especially for arthralgia and somatic pain with coldness even in elderly patients.

(JJOMT, 58: 150—154, 2010)

©Japanese society of occupational medicine and traumatology http://www.jsomt.jp