

## 肝機能保護効果と脳細胞活性化の因果関係の考察

謝 心範, 山本 理, 原田 雅義

### Relationships between Protection of the Hepatic Function and Activation of the Brain Cells

Shinhan Sha, Masaru Yamamoto, Masayoshi Harada

#### 序論

認知症患者の増加により、本人はもとより、家族、地域、社会、国家の非建設的な負担の増大が世界的な問題となっている。現在、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤のドネペジルやNMDA受容体チャネル阻害剤のメマンチンがあるが、これらには副作用としてQT延長や心室頻拍などの循環器系への影響、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状、めまい、頭痛や医薬品に多くみられる肝機能障害が報告されている。このように医薬品では副作用が無く効果が高く信頼できる物質が見つかっていない。

日本では漢方薬「抑肝散」が神経症、うつ病、不眠症、幼児夜泣きなどの適用で使用され、神経疾患に対する有効性、認知症に対する可能性も報告されている<sup>1, 2, 3</sup>。更に、肝機能や腎機能の保護が脳の活動に大きく影響するという古くからの報告にも注目し、肝腎機能保護の養生食品が認知症の症状改善、或いは予防につながるかを検証した。

#### 1. 抑肝散

##### 1.1 抑肝散の由来、実績、これまでの評価

「抑肝散」の初出は中国明代の『保嬰撮要』という小児科の書の全20巻の巻一（肝臓）に見える。この『保嬰撮要』は、明朝の厚生省ともいうべき太医院にいた薛鎧という名医の原作である。これに薛鎧の子で太医院から皇帝の御医にまでなった薛己が注を加え、1556年に出版され現代まで広く流布している。張仲景（150年—219年）の主張は“不治已病治未病”、重治不如重防“の観点で、自分の息子の夜泣きの治療のために処方したことが始まりである。救民のために処方を公開し、処方後は後に民間に流失した。「抑肝散」は「平肝熄風」の効果を求めていた（抑肝散名抑青丸：治肝经虚热发搐，或痰热切牙，或惊悸寒热，或木乘土而呕吐痰涎，腹胀少食，睡卧不安）。この他にも薛己の『保嬰金鏡録』が原点であるとする報告もある<sup>4</sup>。

中医医学と西洋医学の二つのコンセプトを統合してできた流派「中西医结合派」の代表者の一人であった張錫純は、中医学の書籍「医学衷中参西录-下冊<sup>5</sup>」の中に実際に診断した様々な「脳」と関連のある病気の病因解説、診断、処方、効果などを示した。

脳の異常もしくは頭痛により発症した様々な不調、眩暈、倦怠感、食欲不振、足の萎縮や便秘

など、人により病症状は異なるものの、診断ではどのケースにも共通する内容があった。その共通点とは、肝臓の「火」や「気」が強すぎるにより、体内バランスが崩れた結果、脳部に流れる暴れた「気」が、頭痛や身体不調の要因となるということであった。

以下に医学衷中参西录-下冊にみられる具体的症例報告を紹介する。

<症例1>

眩暈あり、特に夜間にかけて激しい頭痛で寝付けない。病院で2年間治療したものの改善しなかった。次第に手足の倦怠感、胸やけ、食欲不振、便秘を伴うようになる。

診断：肝臓の「火」のバランスが強すぎる為、それに連動し、胃や他の臓器の「気」も上昇。人体の血液は気の流れに乗って循環する。「気」が上昇しすぎた事で、「血液」の流れも上昇し、脳内の血管も影響され、頭痛になる。

肝臓というのは、体内にいる将軍のようなもので、中に「火」を蓄積することから、「火」が過度に活発、もしくは強すぎると、バランスが崩れ反動的な動力に繋がる。

<処方後の効果>

連続六剤の中薬を服用後、頭痛解消、脈拍も正常に回復。中薬服用を停止し、健康保養目的で、生山薬を粉末にし、砂糖とお湯を加え、少量の生赭石と共にお茶湯として服用。

<症例2>

左右の頭部が痛く、激痛の時は声が出るほど。胸やけ、イライラ、眩暈、便秘を伴う。

診断：脈の診断によると、肝胆の「火」が上昇し、胃の「気」も下がらず逆行する状態。それにより他の臓器の「気」も上昇したままでなかなか降下しない状態。その気の影響で、脳部の血管が詰まり頭痛となった。これは、西洋医学が指す「脳充血」と同じ症状である。

<処方後の効果>

中薬を連続20剤あまり服用し、全ての病状が消え、脈拍も正常に回復。

<症例3>

初期の頃、頻繁な頭痛の他に、眩暈、胸やけ、食欲不振、便秘があった。医者の治療は無効。その後、ある日の起床時、激しい倦怠感に襲われ、そのまま地べたに座り込む。他人のサポートでベッドに戻り休む。立つ時やゆっくり移動する時は、杖が必要となった。

診断：肝臓の「気」と「火」の上昇に伴い、胃の「気」も上昇。その為、他の臓器の「気」も上昇し、降下しない。それらの「気」が脳部を塞ぎ、頭痛と眩暈を発症。脳部の血流が増加した事で、少量の血液が血管外部に漏れ、運動神経に影響し、倦怠感を伴う。

<処方後の効果>

中薬を連続8剤服用し、全ての病状が消え、問題なく歩けるまでに回復。

## 1.2 抑肝散の啓示

このように古来から脳と肝臓は密接に関連していると言われており、脳関連の不調を解決する際は先ず肝臓のバランスを整えることに着目する傾向がある。抑肝散はまさしくこの考え方をもとに利用されている。抑肝散は日本で臨床応用され数十年が経過し多方面から評価がされているが、抑肝散だけが肝臓の陰陽バランスを調整して脳に影響が伝えるのだろうか。他の例も存在するのである。

肝機能を確実に調整し養護効果があれば、脳の機能改善、その関連の症状が確実に改善できると言える。このような観点で我々は研究を行っている。

田七及び杜仲抽出物含有の養生食品は、抑肝散と同様に肝機能改善、維持目的で開発され効果が検証されているが、腎機能も改善、維持ができる。この他の共通点としては両者とも臨床上有効性と安全性が確認済みであり、漢方原料で構成され日本で生産されている。また抑肝散は歴史が長い処方であるが、一方で多種類の原料を使用しているため正確なメカニズムの理解に時間を要し、更に国内承認当時と現代人とは体質の差異があり、現れる薬効が違う可能性も考えられる。そして抑肝散は医師による処方医薬品である為、一般的な大衆薬として自由使用や予防投与ができないため、治療実績は数多くあるが予防効果の検証はされていない。

## 2. 田七及び杜仲を含む漢方養生食品使用者の認知症に対する効果

### 調査方法

田七、杜仲成分含有養生食品、EX-1、EX-2の使用者に対しアンケート用紙を送付し郵送により回収し、調査結果を対象者全員に公表した。

認知症簡易チェック（大友式認知症予測テスト-認知症予防財団HPより抜粋）

### 調査項目

- 同じ話を無意識の内に繰り返す  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 知っている人の名前が思い出せない  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 物のしまい場所をわすれる  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 漢字を忘れる  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 今しようとしていることを忘れる  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 器具の使用説明書を読むのが面倒  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 理由もないのに気がふさぐ  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 身だしなみに無関心である  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 外出がおっくうだ  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)
- 物(財布など)が見つからないのを他人のせいにする  
 ほとんどない(0点)       時々ある (1点)       頻繁にある (2点)

### 点数の目安

0～8点（正常） 9～13点（要注意） 14～20点（認知症の初期症状が出ている可能性があります）

調査対象

- 田七、杜仲成分含有養生食品EX-1またはEX-2の服用者。(最長服用歴者は15年服用歴あり)
- 全員肝機能異常歴がある。(C型肝炎歴者80%、他の肝機能異常者20%)、他の持病は不明。

期間：2017年2月末迄任意で記入して、3月に返信。

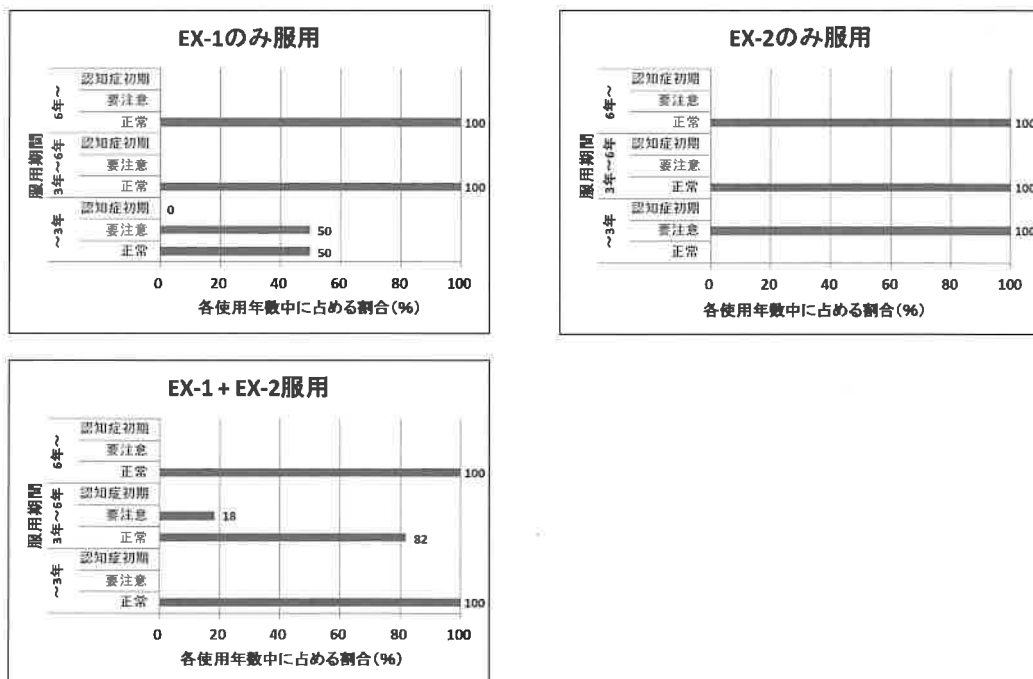
調査対象年齢別：

男性：46-50歳：6名	女性：51-55歳：2名
51-55歳：4名	56-60歳：4名
61-65歳：4名	61-65歳：2名
66-70歳：4名	66-70歳：4名
71-75歳：4名	71-75歳：4名
76-80歳：2名	76-80歳：8名
81-85歳：2名	86-90歳：4名
86-90歳：2名	年齢不明：4名
91～：2名	

男女合計：62名

<結果>

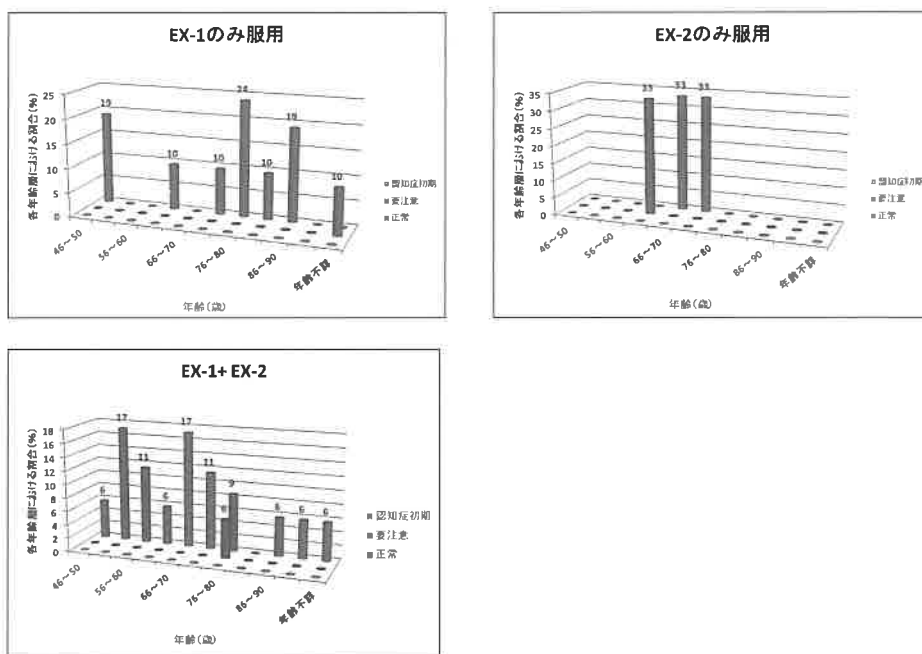
図1. 服用年数別の解析



- ① EX-1のみ、EX-2のみ、そしてEX-1とEX-2の両方の全服用者群で認知症初期の方はいっしやらなかった。

- ② EX-1のみでは服用3年未満では要注意が50%であったが3年以上、6年以上はすべて正常であった（EX-1のみなら最低3年は服用すべき）。
- ③ EX-2のみの服用では3年未満の使用者では全員（二人）が要注意であったが、3年以上の服用者では全員（4人）が正常で、認知症と判断される服用者はいなかった。6年以上の長期服用では肝機能改善の結果、脳細胞の活性化が起りやすくなったと考えられる。
- ④ EX-1のみでは服用3年未満では要注意が50%もあり100%効果発現には3年以上の服用が必要であった。EX-2のみでは100%効果発現に3年以上の服用が必要であった。しかしEX-1とEX-2の両方の服用では3年未満でも全員が正常であった。EX-1の脳細胞保護効果に加え肝腎機能改善で効果が早く出たと考えられる。
- ⑤ 3-6年服用で要注意が18%あるが（11例中2例）、今回の調査の年齢分布における上限に近い値76-80歳のグループのため年齢による影響が考えられる。

図2. 服用者の年齢に関する解析



EX-1のみ服用の方はすべて正常であった。

- ① EX-2のみの服用者には要注意患者が61-65歳群に見られた（全体の33%）。
- ② EX-1とEX-2の両方の服用者は76-80歳群で全体の6%が要注意であるがその他は全員正常であった。

まとめ

上記の結果より、EX-1のみ3年以上服用者では認知症初期や要注意の方はいらっしゃらなかった。EX-2のみの服用では3年以上の長期服用で腎肝機能改善の結果、脳細胞の活性化が起りやすくなったと考えられる。EX-1とEX-2の併用者においては服用年数3年未満においても認知症初期や要注意の方は見られず、すべて正常であったことからEX-1とEX-2の併用が認知症の予防

に効果的と考えられる。

### 3. 警視庁のデータによる免許証受験者の認知機能検査結果

高齢運転者による交通事故の状況<sup>9</sup>によると交通死亡事故件数では年齢別でみると75歳以上が初心者を上回っている。交通事故の違反内容を見ると赤信号の見落としや、交差点に進入、あるいは、信号停止中の車両に衝突するなどの事故が多くみられ、これらは事故後に認知症と診断される場合も少なくないという報告がある。

免許証受験者の認知機能検査結果をみるとここ数年では受験者の約30%が認知機能低下の恐れ、或いは認知症の恐れと判断されている（図3）。また、75歳以上の高齢運転者による死亡事故を見ると第一当事者の認知機能検査では50.4%が認知機能低下の恐れ、或いは認知症の恐れと判断されている（図4、平成28年度）。一方で70歳以上のEX-2の利用者では全員が正常であった（図2）。上記の免許証受験者の内、一般的な高齢者のデータにはEX-2の利用者が殆ど含まれていないと仮定できるため、これらの結果からEX-2の利用者は、非利用者に比べ認知機能に問題が少ないと考えられる。今後更に調査対象を増やし検討の必要がある。

図3. 免許証受験者の認知機能検査結果

（高齢運転者交通事故防止対策に関する有識者会議資料より改変）

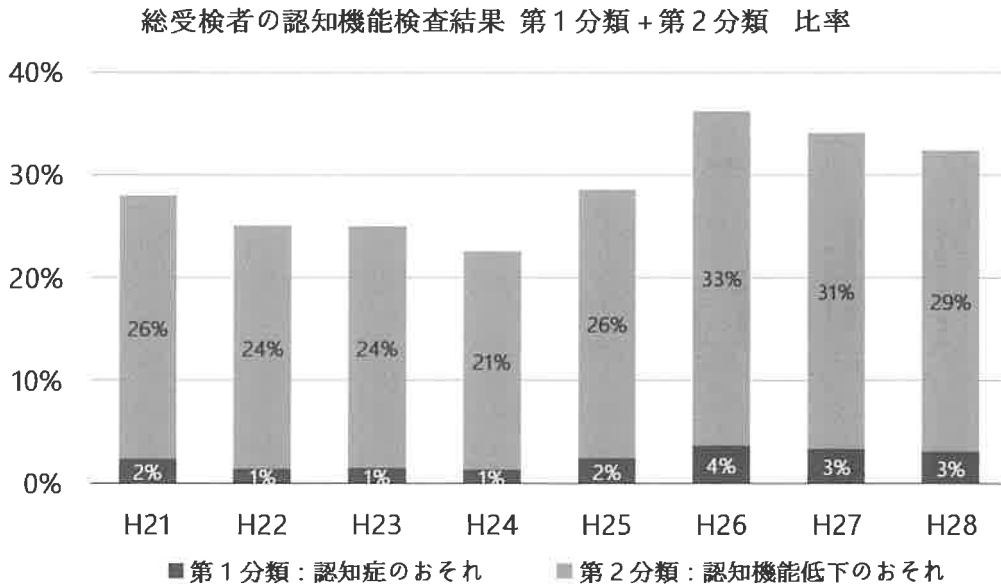
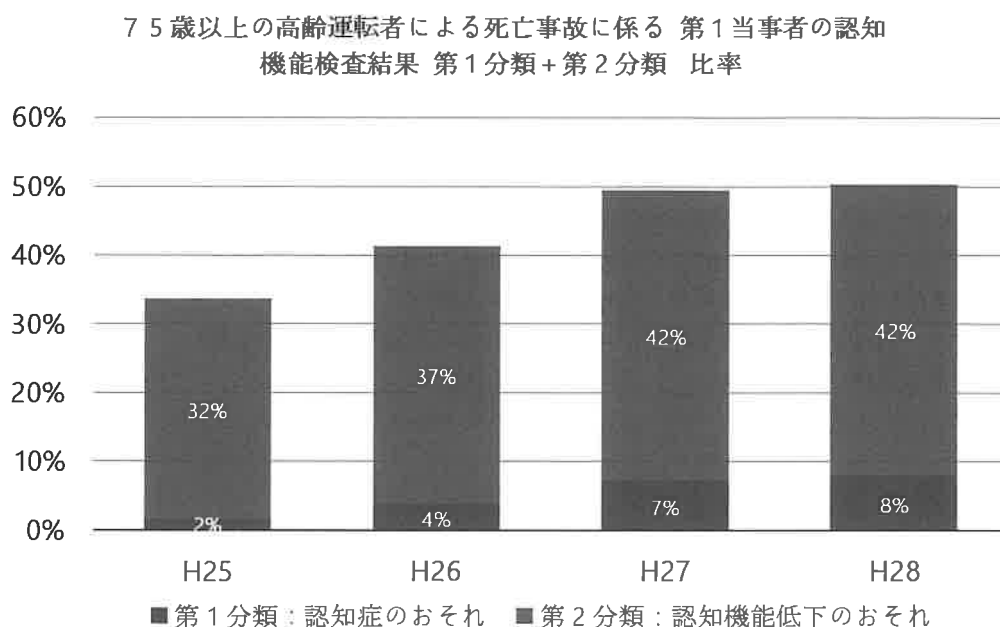


図4. 75歳以上の運転者と認知症

(高齢運転者交通事故防止対策に関する有識者会議資料より改変)



高齢運転者交通事故防止対策に関する有識者会議資料より<sup>7</sup>

4. 結論

古くから肝機能改善により体のあらゆる臓器を改善するという報告が多くある。肝機能改善により脳も活性化されることが知られている。我々は肝機能改善に効果的な田七及び杜仲を含む漢方養生食品を使い認知症の予防、治療につながる脳細胞の活性化に注目した。田七及び杜仲を含む漢方養生食品の使用者に対する効果の調査では、6年以上の服用者は全て正常であった。これは6年以上の長期服用では腎肝機能改善の結果、脳細胞の活性化が起りやすくなったと考えられる。今回の調査の年齢分布における上限に近い値 76-80歳のグループのため年齢による影響も考えられる。

高齢者の運転免許統計によると高齢運転者による交通事故の状況を見ると70歳以上で大きく増加しているが、田七及び杜仲を含む漢方養生食品の利用では認知症が疑われる使用者は見られなかった。

我々は動物実験に於いて田七及び杜仲を含む漢方養生食品が肝機能保護効果により脳細胞を活性化することを見出した。更に田七及び杜仲を含む漢方養生食品の長期使用者に対する調査結果と、漢方養生食品の非使用者として免許証受験者の認知機能検査結果とを比較し田七及び杜仲を含む漢方養生食品の認知症予防効果を証明することができた。

今後は田七及び杜仲を含む漢方養生食品を使った脳細胞活性化、或いは脳細胞退化予防に関し更に詳細な臨床研究が必要である。

5. 参考資料

- 1 堀口 淳、抑肝散の臨床応用 - 統合失調症、パーソナリティ障害、ジスキネジアなど -、神経雑誌 708-718, 2012.
- 2 第61回日本東洋医学会学術総会、抑肝散の応用、日東医誌KampoMed 62,3,479-508,2011.
- 3 岩崎 克典 他、抑肝散の認知症に対する治療効果の行動薬理学的実証、日薬理誌 140, 66-70, 2012.
- 4 杵渕 彰ほか、抑肝散の原点について、日東医誌KampoMed65,3,180-184,2014.
- 5 张锡纯、1909年 医学衷中参西录-下冊 河北科学技術出版社
- 6 一般社団法人 全日本指定自動車教習所協会連合会、  
<http://www.zensiren.or.jp/kourei/data/data.html> 2017年9月21日アクセス
- 7 高齢運転者交通事故防止対策に関する有識者会議資料、  
<https://www.npa.go.jp/koutsuu/kikaku/koureiunten/kaigi/teigen/siryo.pdf>  
2017年10月2日アクセス