

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B1)

(11) 特許番号

特許第6154566号
(P6154566)

(45) 発行日 平成29年6月28日 (2017. 6. 28)

(24) 登録日 平成29年6月9日 (2017. 6. 9)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 36/718 (2006. 01)

A 6 1 K 36/718

A 6 1 K 36/539 (2006. 01)

A 6 1 K 36/539

A 6 1 K 36/756 (2006. 01)

A 6 1 K 36/756

A 6 1 K 36/744 (2006. 01)

A 6 1 K 36/744

A 6 1 K 36/076 (2006. 01)

A 6 1 K 36/076

請求項の数 1 (全 8 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-81441 (P2017-81441)

(22) 出願日 平成29年4月17日 (2017. 4. 17)

審査請求日 平成29年4月17日 (2017. 4. 17)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 597115141

霜出 義輝

鹿児島県鹿児島市下荒田3丁目39-9

(74) 代理人 110002572

特許業務法人平木国際特許事務所

(72) 発明者 霜出 義輝

鹿児島県鹿児島市下荒田3-39-9

審査官 鶴見 秀紀

(56) 参考文献 中国特許出願公開第102038917
(CN, A)国際公開第2013/125225 (W
O, A1)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる漢方薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤を有効成分として含む慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる漢方薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は漢方薬の合剤を含む慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

漢方薬は複数の生薬を組合せた方剤をいい、患者の体全体の調子を整えることで疾患を治療する。漢方薬は患者の症状（東洋医学における証（Sho））に基づいて生薬が選択され投与される。

【0003】

慢性甲状腺炎における甲状腺機能低下症は、原発性甲状腺機能低下症の殆ど大部分を占めている疾患である。慢性甲状腺炎の原因は、1956年イギリスのRoitt, Doniachらが本症患者血中に抗サイログロブリン抗体を発見し、同年アメリカのWhitebsky, Roseが実験的に甲状腺炎を作成することに成功し、甲状腺における慢性的な炎症は自己免疫が関与している炎症であることが判明した。つまり、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモ

ン異常は自己免疫機序による甲状腺組織の障害であることが示された。

【0004】

血中甲状腺ホルモンと下垂体TSH分泌との間には負のフィードバックがあるため、甲状腺性甲状腺機能低下症では血中TSHが増加する。そのため慢性甲状腺炎における甲状腺機能低下症には、FT4 (free thyroxine) は正常値でTSH (thyroid stimulating hormone) だけが上昇する潜在性甲状腺機能低下症とTSH (thyroid stimulating hormone) 上昇に加えFT4 (free thyroxine) の低下を示す顕性甲状腺機能低下症がある。通常、顕性甲状腺機能低下症では、甲状腺ホルモン補充療法を速やかに開始する。しかし潜在性甲状腺機能低下症の場合はTSH (thyroid stimulating hormone) が概ね10ng/dl以上に上昇してきたときに甲状腺ホルモン補充療法を開始することが臨床的には通常である。つまり、慢性甲状腺炎における甲状腺機能低下症のFT4の正常値又は低値にかかわらず、TSHの上昇を示すホルモン異常に対する治療法は、ホルモン補充療法しか存在していない。ホルモン補充療法は、慢性甲状腺炎に対する根本的な治療法ではなく、原因を改善することはないため殆どの症例において一生治療を続けなければならないことがホルモン補充療法の欠点である。また、現在までにおいて慢性甲状腺炎による潜在性甲状腺機能低下症、及び顕性甲状腺機能低下症における甲状腺ホルモン異常を治療することができる薬剤は、乾燥甲状腺、合成T3と合成T4製剤の3種の甲状腺ホルモンだけである。これらの甲状腺ホルモンは、併用に注意を要する薬剤が多種あり、また甲状腺ホルモンに起因する副作用が多数存在し、副作用が出現した場合、他に慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる治療法が存在していない。

10

20

【0005】

加えて、漢方薬を使つての治療法は、甲状腺機能低下症の新陳代謝の低下、冷えの症状などに対する効果に基づいて経験的に真武湯、人參湯、補中益気湯、当帰芍薬散、温経湯、五苓散、桂枝加芍薬湯、桂枝加芍薬大黄湯、小建中湯、柴胡桂枝乾姜湯、附子などが用いられることはあるが、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させることができる治療薬ではない。また、原因が特定されていない3例の高齢者の甲状腺機能低下症に対し補中益気湯が有用であった報告（非特許文献1参照）、さらに、動物実験ではあるが、ラットに人為的に投与された甲状腺ホルモン合成阻害剤Metimazoleによる甲状腺機能低下症からの回復に抑肝散加陳皮半夏と温経湯が有効であることが報告された（非特許文献2参照）が、その動物実験モデルでの甲状腺機能低下は、甲状腺ホルモン合成阻害剤Metimazoleからの甲状腺ホルモンの回復の検討であり、慢性甲状腺炎とは病因が異なるため、臨床的にも全く抑肝散加陳皮半夏と温経湯の漢方薬は使われていない。つまり、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる治療薬は、漢方薬治療において存在していないため、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常の治療は、ホルモン補充療法しか行われていない。

30

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】 山口愛二：神奈川県医師会報：44-47, 1991

【非特許文献2】 須川秀夫、他：ホルモンと臨床43（6）：637-642, 1995

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明は黄連解毒湯（オウレンゲドクトウ）及び苓桂朮甘湯（リョウケイジュツカントウ）の合剤を有効成分として含む慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる組成物の提供を目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

現在までの漢方薬治療では全く慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を治療できるものは存在していないが、本発明者は慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症の

50

ホルモン異常を正常化させることができる漢方薬を開発できた。つまり、黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬は慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を示す患者の91.20%を正常化させることができ、本発明を完成させるに至った。

【0009】

すなわち、本発明は以下のとおりである。

[1] 黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤を有効成分として含む慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる漢方薬。

【発明の効果】

【0010】

本発明の黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤を有効成分として含む組成物は、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させることができる。

【発明を実施するための形態】

【0011】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の組成物は、黄連解毒湯（オウレンゲドクトウ：Formula antidoti coptidis）及び苓桂朮甘湯（リョウケイジュツカントウ：Formula glycyrrhizae atractylodis cinnamomi hoelen）を有効成分として含む、黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤である。

【0012】

黄連解毒湯（オウレンゲドクトウ）は、生薬である黄連（オウレン）（*Coptidis Rhizoma*）、黄ごん（オウゴン）（*Scutellariae Radix*）、黄柏（オウバク）（*Phellodendri Cortex*）及び山梔子（サンシシ）（*Gardeniae Fructus*）を配合した漢方薬である。成人における1日量は、それぞれの乾燥生薬の配合重量は、例えば黄連1.5g～2.0g、黄ごん3.0g、黄柏1.5g～3.0g、山梔子2.0g～3.0gである。

【0013】

以下、黄連、黄ごん、黄柏及び山梔子について説明するが、以下に示したものの以外のものを指すこともある。黄連は、キンポウゲ科（*Ranunculaceae*）のオウレン *Coptis japonica* Makino又は他の同属植物の根をほとんど除いた根茎を乾燥したものをいう。黄ごんはシソ科（*Labiatae*）のコガネバナ *Scutellaria baicalensis* Georgiの周皮を除いた根を乾燥したものをいう。黄柏はミカン科（*Rutaceae*）キハダ *Phellodendron amurense* Rupr.又はその他同属植物の周皮（コルク皮）を除いた樹皮を乾燥したものをいう。その他同属植物として例えばシナキハダ *Phellodendron chinense* Schneiderが挙げられる。山梔子はアカネ科（*Rubiaceae*）のクチナシ *Gardenia jasminoides* Ellis又はその他同属植物の果実を乾燥したものをいう。

【0014】

黄連解毒湯は上記の4種類の生薬のエキスを製剤を入手して上記配合重量で混合することにより製造することができる。若しくは、上記4種類の乾燥生薬を上記配合重量で600mlの湯に入れ1時間かけて300mlにまで煮出（濃縮）し、その300mlを1日量として製造することができる。それぞれの漢方薬1回100mlを混合し1回200mlとし毎食前に1日3回服用するようにする。それぞれの漢方薬1回150mlを混合し1回300mlとし朝夕食前に1日2回服用するようにすることもできる。

【0015】

また、市販のものを用いることもできる。市販のものとして、オースギ黄連解毒湯エキス錠（大杉製薬）、クラシエ黄連解毒湯エキス錠（クラシエ薬品）、コタロー黄連解毒湯エキス細粒（小太郎漢方製薬）、サカモト黄連解毒湯エキス顆粒-S（阪本漢法製薬）、ツムラ黄連解毒湯エキス顆粒（医療用）（ツムラ）、J P S黄連解毒湯エキス顆粒（調剤用）（ジェーピーエス）等がある。

【0016】

苓桂朮甘湯（リョウケイジュツカントウ）は、茯苓（ブクリョウ）（*Hoelen*）、蒼朮（ソウジュツ）（*Atractylodis Lanceae Rhizoma*）若しくは白朮（ビャクジュツ）（*Atractylodis Rhizoma*）、桂皮（ケイヒ）（*Cinnamomi Cortex*）並びに甘草（カンゾウ）（*Glycyrrhiz*

10

20

30

40

50

ae Radix) を配合した生薬である。成人における1日量は、それぞれの乾燥生薬の配合重量比は、例えば、茯苓4g～6g、蒼朮若しくは白朮2g～3g、桂皮3g～4g、甘草1g～2gである。

【0017】

以下、茯苓及び桂皮について説明するが、以下に示したもの以外のものを指すこともある。蒼朮若しくは白朮並びに甘草は上記のとおりである。

【0018】

茯苓は、サルノコシカケ科 (Polyporaceae) のマツホド *Poria cocos* Wolf の菌核をそのまま、又は外層をほとんど除いて乾燥したものをいう。桂皮はクスノキ科 (Lauraceae) の *Cinnamomum cassia* Blume 又はその他同属植物の樹皮を乾燥したものをいう。

10

【0019】

苓桂朮甘湯は上記の4種類の生薬のエキス製剤を入手して上記配合量で混合することにより製造することができる。若しくは、上記4種類の乾燥生薬を上記配合量で600ml の湯に入れ1時間かけて300ml にまで煮出し、その300ml を1日量として製造することができる。また、市販のものを用いることもできる。市販のものとして、クラシエ苓桂朮甘湯エキス細粒 (クラシエ薬品)、コタロー苓桂朮甘湯エキス細粒 (小太郎漢方製薬)、ツムラ苓桂朮甘湯エキス顆粒 (ツムラ)、オースギ苓桂朮甘湯エキスTG (大杉製薬)、JPS 苓桂朮甘湯エキス顆粒 (調剤用) (ジェーピーエス) 等がある。

【0020】

黄連解毒湯又は苓桂朮甘湯に含まれる生薬のエキスは、例えば上記生薬を水若しくは熱水、エタノール、酢酸等でエキスを抽出し、スプレードライや凍結乾燥により乾燥し粉末として用いることができる。該粉末を混合し、黄連解毒湯又は苓桂朮甘湯を製造し、これらを混合し合剤を製造する。

20

【0021】

黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤は成人1日用量として黄連解毒湯乾燥エキス末1.3g～2.71gと苓桂朮甘湯乾燥エキス末1.5g～7gを混合すればよい。この場合、それぞれの漢方薬1回100mlを混合し1回200mlとし毎食前に1日3回服用するようにする。それぞれの漢方薬1回150mlを混合し1回300mlとし朝夕食前に1日2回服用するようにすることもできる。市販漢方薬エキスを用いる場合、市販黄連解毒湯エキス及び市販苓桂朮甘湯の指定された1日量をそれぞれ3分割し、混合して1日3回食前に服用するようにすればよい。また、市販黄連解毒湯エキス及び市販苓桂朮甘湯の指定された1日量をそれぞれ2分割し、混合して1日2回朝夕食前に服用させるようにしてもよい。混合したものを通常の製剤に用いる適当な賦形剤、補助剤等を加えて製剤製造の常法に従って散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、液剤、シロップ剤等の経口製剤とすることにより本発明の組成物を得ることができる。また、その他適宜結合剤、崩壊剤、界面活性剤、矯味剤、香料を配合してもよい。賦形剤として例えば、デンプン、デキストリン、乳糖、白糖、マンニット、結晶セルロース、無水ケイ酸等が挙げられる。

30

【0022】

本発明の組成物は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯が0.1～100重量%程度含まれる。本発明の組成物の患者への投与量は患者の年齢を考慮して、1日1回又は数回に分けて、数日から数十カ月にわたって投与すればよい。

40

【0023】

本発明の黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤は、慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる。

【0024】

黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤は慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常の治療薬として用いることができる。また、黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤は慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症の治療薬として用いることができる。

【0025】

投与量は、例えば成人における場合、市販医療用漢方エキス製剤で1日用量が7.5gあれ

50

ば、各々の漢方薬2.5gずつの混合合剤を食前に1日3回経口投与する。各々の患者の反応により異なるが、患者の症状及び皮膚炎症が消失するまで投与する。また、患者が17歳未満の非成人の場合、表1に示す年齢別薬用量に従って、投与すればよい。

【0026】

【表1】

生後年齢	対成人量	1日量 g	15日分の量 g	30日分の量 g
1日～7日	1.30%	0.0975	1.4625	2.925
7日～15日	2.00%	0.15	2.25	4.5
15日～20日	2.70%	0.2025	3.0375	6.075
20日～30日	4.00%	0.3	4.5	9
30日～40日	7.00%	0.525	7.875	15.75
40日～60日	8.00%	0.6	9	18
60日～100日	10.00%	0.75	11.25	22.5
100日～200日	12.00%	0.9	13.5	27
200日～1歳	20.00%	1.5	22.5	45
1歳～1.5歳	25%	1.875	28.125	56.25
1.5歳～2歳	26%	1.95	29.25	58.5
2歳～2.5歳	28%	2.1	31.5	63
2.5歳～3歳	30%	2.25	33.75	67.5
3歳～3.5歳	32%	2.4	36	72
3.5歳～4歳	34%	2.55	38.25	76.5
4歳～4.5歳	36%	2.7	40.5	81
4.5歳～5歳	38%	2.85	42.75	85.5
5歳～5.5歳	40%	3	45	90
5.5歳～6歳	42%	3.15	47.25	94.5
6歳～6.5歳	44%	3.3	49.5	99
6.5歳～7歳	46%	3.45	51.75	103.5
7歳～7.5歳	48%	3.6	54	108
7.5歳～8歳	50%	3.75	56.25	112.5
8歳～8.5歳	52%	3.9	58.5	117
8.5歳～9歳	54%	4.05	60.75	121.5
9歳～9.5歳	56%	4.2	63	126
9.5歳～10歳	58%	4.35	65.25	130.5
10歳～10.5歳	60%	4.5	67.5	135
10.5歳～11歳	62%	4.65	69.75	139.5
11歳～11.5歳	64%	4.8	72	144
11.5歳～12歳	66%	4.95	74.25	148.5
12歳～12.5歳	68%	5.1	76.5	153
12.5歳～13歳	70%	5.25	78.75	157.5
13歳～13.5歳	72%	5.4	81	162
13.5歳～14歳	74%	5.55	83.25	166.5
14歳～14.5歳	78%	5.85	87.75	175.5
14.5歳～15歳	80%	6	90	180
15歳～17歳	90%	6.75	101.25	202.5
17歳以上	100%	7.5	112.5	225

【0027】

例えば成人における場合、市販医療用漢方エキス製剤で1日用量が7.5gであれば、黄連解毒湯2.5gと苓桂朮甘湯2.5gの混合合剤を食前に1日3回経口投与する。症状消失まで

10

20

30

40

50

の期間投与する。

【0028】

本発明の組成物は、ヒトを含む哺乳動物を対象とすることができる。ヒト以外の哺乳動物としては、例えば、サルなどの霊長類、ラット、マウスなどのげっ歯類、ヒツジ、ブタ、ウシ、ネコ、イヌ等が挙げられる。

【0029】

さらに、本発明の組成物を食品、飲料品に混合し飲食品組成物又は飼料組成物として使用することができる。この際、飲食品又は飼料の1回の摂取分量に対して黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯を例えば市販医療用漢方薬エキスが人において1日量が7.5gの場合、100mg/kgの量となるように配合すればよい。本発明の組成物は、粉末、顆粒状、液状、ペースト状などの飲食品組成物又は飼料組成物として用いることもできる。飲食品は、機能性表示食品、健康飲食品、特定保健用飲食品、栄養機能飲食品、健康補助飲食品等を含む。ここで、特定保健用食品とは、食生活において特定の保健の目的で摂取をし、その摂取により当該保健の目的が期待できる旨の表示をする食品をいう。また、機能性表示食品とは、事業者の責任で、化学的根拠を基に商品パッケージに機能性を表示する食品をいう。

【実施例】

【0030】

本発明を以下の実施例によって具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。

【0031】

実施例1 黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤の調製

実施例においては、市販漢方薬エキスを用い、市販黄連解毒湯エキス及び市販苓桂朮甘湯の指定された1日量をそれぞれ3分割し、混合して1日3回食前に服用するようにした。市販黄連解毒湯エキス及び市販苓桂朮甘湯の指定された1日量をそれぞれ2分割し、混合して1日2回朝夕食前に服用することもできる。

【0032】

実施例2 慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常の正常化

対象は、原発性甲状腺機能低下症の症例で日本甲状腺学会甲状腺機能低下症ガイドライン2010、及び日本甲状腺学会慢性甲状腺炎ガイドライン2010に基づいて臨床的に診断された慢性甲状腺炎による潜在性甲状腺機能低下症、及び顕性甲状腺機能低下症患者57例（男性：女性＝9：48、平均年齢 42.8 ± 13.8 才（mean $\pm$ SD）（29才～98才））であった。対象とした症例において、潜在性甲状腺機能低下症患者は、41例であり、慢性甲状腺炎による顕性甲状腺機能低下症患者は16例であった。観察期間は、2007年12月より2017年1月の約9年間であった。黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬治療群は34例であり、Control群は23例であった。Control群においては23例中16例が潜在性甲状腺機能低下症であり、7例が顕性甲状腺機能低下症であった。黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬治療群34例中22例が慢性甲状腺炎による潜在性甲状腺機能低下症患者であり、12例が慢性甲状腺炎による顕性甲状腺機能低下症であった。慢性甲状腺炎による顕性甲状腺機能低下症の16例中15例は、種々の量の甲状腺ホルモンであるlevothyroxine sodium hydrate(T4-Na)の投与を受けていた。正常値は、TSH (thyroid stimulating hormone《thyrotropin》) は、RIA固相法で $0.35 \sim 3.73 \mu\text{IU/mL}$ 、FT4 (free thyroxine) は、ECLIAで $0.9 \sim 1.8\text{ng/dl}$ を用いた。統計処理は、Student's T test、Chi square testを用いた。

【0033】

結果：

Control群13.0% (3/23) において観察中に慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症におけるホルモン異常の指標の一つであるTSHが正常値になった。黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬投与群においては、治療により91.2% (31/34) の症例においてTSHが正常値になった。カイ二乗検定において黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬が有意 ($p < 0.001$) に慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のTSHを正常化させることができた。また、control群において観察開始時 $TSH 3.37 \pm 1.48$ (mean $\pm$ SD) ($n=23$)、観察終了時 5.26 ± 2.26

(mean±SD) (n=23) であり有意 (P<0.001) にホルモン異常が悪化したが、黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬投与群においては、投与前TSH 7.62 ± 2.60 (mean±SD) (n=34)、投与後 2.97 ± 0.26 (mean±SD) (n=34) で有意 (p<0.05) にTSHが低下し正常化した。FT4は前後において両群ともに有意な変動はなかったが黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬治療群において投与前にFT4低下例3例中3例がFT4も正常化した。つまり、黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬は慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を有意に正常化できる新規の漢方薬である。

【0034】

結論：

ホルモン補充療法以外では人間に投与して慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を治療できる唯一の薬剤である黄連解毒湯と苓桂朮甘湯の混合漢方薬を開発できた。

10

【産業上の利用可能性】

【0035】

本発明の黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤を有効成分として含む組成物は慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化に利用することができる。

【要約】

【課題】慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる組成物の提供。

【解決手段】黄連解毒湯及び苓桂朮甘湯の合剤を有効成分として含む慢性甲状腺炎による甲状腺機能低下症のホルモン異常を正常化させる漢方薬。

20

【選択図】なし

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K 36/284	(2006.01)	A 6 1 K 36/284
A 6 1 K 36/54	(2006.01)	A 6 1 K 36/54
A 6 1 K 36/484	(2006.01)	A 6 1 K 36/484
A 6 1 P 5/14	(2006.01)	A 6 1 P 5/14

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8

A 6 1 P 5 / 1 4

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)