

phil漢方

No. 102

特別対談

これからの 高齢者医療に 期待される漢方 —フレイル診療の実際と 漢方への期待—

漢方臨床レポート

- 整形外科領域における人參養榮湯の有用性
- 脳神経外科外来で人參養榮湯の内服により望ましい効果があった症例
- 『もの忘れ外来』における漢方医学と西洋医学の融合(Hybrid療法) ～物語と対話にもとづく医療：NBM～
- 認知症性疾患診療における「患(患者)介(介護者)同服」
- 老年期の精神症状に対する漢方治療
- 加味帰脾湯を用いた症例より不眠を考察する
- 超高齢社会における八味丸の役割
- 手指腱鞘炎の術後に対する柴苓湯の治療効果



特別対談

これからの高齢者医療に期待される漢方

— フレイル診療の実際と漢方への期待 — … 3

東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 老年病学分野 小川 純人
川崎医科大学医学部総合老年医学講座／高齢者医療センター 杉本 研

漢方臨床レポート

整形外科領域における人參養榮湯の有用性 … 10

社会医療法人 啓仁会 堺咲花病院 整形外科 嶋田 亘

脳神経外科外来で人參養榮湯の内服により 望ましい効果があった症例 … 14

医療法人 榊立会 たちかわ脳神経外科クリニック 立川 太一

『もの忘れ外来』における漢方医学と西洋医学の融合 (Hybrid療法) ～物語と対話にもとづく医療：NBM～ … 17

道東の森総合病院 物忘れ外来 稲葉 泉

認知症性疾患診療における「患(患者)介(介護者)同服」 … 22

神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医科学分野 認知症・高齢者総合内科 眞鍋 雄太

老年期の精神症状に対する漢方治療 … 25

医療法人 康生会(社団) つつじメンタルホスピタル 加藤 隆

加味帰脾湯を用いた症例より不眠を考察する … 28

医療法人 社団 福笑会 富士ニコニコクリニック 渡邊 善一郎

超高齢社会における八味丸の役割 … 30

千葉中央メディカルセンター 和漢診療科／城西国際大学薬学部 医療薬学科 和漢医薬学研究室 地野 充時

手指腱鞘炎の術後に対する柴苓湯の治療効果 … 32

京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学(整形外科科学教室) 土田 真嗣

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ⑥

知っておきたい八味丸の基本と臨床のポイント … 35

熊本赤十字病院 総合内科／内分泌代謝科 加島 雅之

BASIC RESEARCH

老化による栄養不良に対する人參養榮湯の効果検討 … 39

クラシエ株式会社 漢方研究所 千葉 殖幹

(2024年7月発行) ISSN 1347-6882

株式会社
メディカルパブリッシャー
〒102-0073
東京都千代田区九段北1-8-3
カサイビルII

編集委員 川越 宏文
多久島 康司

これからの高齢者医療に 期待される漢方 —フレイル診療の実際と漢方への期待—

川崎医科大学医学部
総合老年医学講座 教授／
高齢者医療センター 副院長 教授
杉本 研 先生

東京大学大学院医学系研究科
加齢医学講座 老年病学分野 教授
小川 純人 先生

2014年に日本老年医学会が「フレイルに関するステートメント」を発表してわずか10年、今や「フレイル」は高齢化が急速に進展するわが国において重要なキーワードの一つとなっている。フレイルの予防・対策は行政をはじめ、老年医学に携わる医療関係者を中心に様々な試みがなされており、漢方も介入方法の一つとして注目されている。

そこで、老年医学領域における第一人者でもある東京大学大学院医学系研究科 加齢医学講座 老年病学分野の小川純人先生と川崎医科大学医学部総合老年医学講座／高齢者医療センターの杉本研先生に、「これからの高齢者医療に期待される漢方」をテーマに、フレイル診療の実際と漢方、特に人参養栄湯への期待について幅広くご討論いただいた。

I

わが国における 高齢者医療の現状とニーズ

小川 わが国の人口は2004年をピークに静止し、減少が続いていますが、一方で高齢化の進展に伴い2040年には後期高齢者が全人口の20%を超えると推計されています。後期高齢者は何らかの疾患、機能や能力の障害を伴いやすいため、要介護の予備軍であるフレイル・プレフレイルの方の割合は必然的に増加してくることが予想されます。

杉本 普段はお元気に見えてもフレイルが潜んでいる高齢者は少なくないと思います。この方々に対して早期から適切に介入するなどの対応をすることが、要介護への

移行を予防するために必要であることを日々の診療において実感しています。

小川 おっしゃるように健康寿命を延伸させるためにはフレイルあるいはプレフレイルの状態をいち早く察知して、早期からの対策を講じることが重要であることは言うまでもありません。2020年からは全国の各自治体でもフレイル対策の一環としてフレイル健診が行われていますが、さらにフレイルの啓発を強化することが必要です。

杉本 実臨床に携わる諸先生もいろいろな疾患を抱えた高齢患者さんを多く診療されていると思いますが、お忙しい日々の臨床においてどうしても疾患や臓器・組織に傾注しがちで、フレイルにまで目が向かないことも多いのでは



小川 純人 先生

1993年 東京大学医学部 卒業、
同病院 研修医
1994年 東京総合病院 内科
1996年 日本学術振興会 特別研究員 (DC1)
1999年 東京大学大学院医学系研究科
生殖・発達・加齢医学専攻博士課程終了
2001年～2005年
カリフォルニア大学サンディエゴ校
(UCSD) 細胞分子医学教室 留学
2005年 東京大学医学部附属病院 老年病科 助手、
文部科学省高等教育局医学教育課 専門官
(参与)
2008年 同 講師 (医局長・病棟医長・外来医長)
2013年 東京大学大学院医学系研究科
加齢医学講座 老年病学分野 准教授
2024年 同 教授

ないかと思います。フレイルを適切に評価し、早期から適切に介入することが必要であり、老年医学を専門としている立場からは、フレイル予防の普及啓発に加えて老年医学分野でのエビデンスの構築が求められていることを痛切に感じています。

小川 高齢者の特徴として、一般的に多くの疾患を抱えることによって複雑化していることと、それに伴って症状が非典型的であるということが挙げられます。臓器機能も一定ではないため、薬物代謝の点でも注意が必要です。また、高齢者には「老年症候群」という多岐にわたる高齢者特有の臨床的なサインが現れてきます。このような特徴を有する高齢者の診療においては全人的・包括的な医療ケアが必要となります。そして、フレイルはADL/QOLや認知機能の低下、生命予後にも大きな影響を及ぼすことから、杉本先生がおっしゃられたようにフレイル予防の啓発と早期からの適切な評価は非常に重要です。

杉本 フレイルへの介入についても、低栄養に対して栄養指導、運動不足に対して運動指導というような単純なものではありません。たとえば意欲が低下している高齢患者さんは多くいらっしゃいますが、そのような方にはまずは意欲低下へ介入しなければフレイルへの介入そのものが成り立ちません。

小川 ご指摘のとおりで、フレイルの概念には身体的な側面に加えて、精神・心理的側面、社会的側面も含まれていますから、一つの要素に機能低下があると、それが他の要

素にも波及してしまいます。診療している医師だけでは対応できない面もあるので、高齢者のフレイルを考えると、多職種の連携も重要になってきますし、老年医学を専門とするわれわれ老年科医の役割も大きいと思います。

Ⅱ フレイルの評価方法

フレイル状態を適切に察知するために活用したい評価法

杉本 フレイルの状態を察知するためには、フレイルを如何に適切に評価するかが大きな課題の一つです。

フレイルの評価法としてはFriedらのCHS基準 (Cardiovascular Health Study基準)の改訂版である「J-CHS基準」(表1)が一般的に用いられています。これは身体的フレイルの代表的な評価法として位置付けられています。精神心理的フレイル、社会的フレイルも含めた評価法ということになると「基本チェックリスト」や「後期高齢者の質問票」が広く用いられています。さらに詳しく評価するということであれば「高齢者総合的機能評価 (Comprehensive Geriatric Assessment : CGA)」を用いることになると思います。

小川 フレイルの評価法には身体機能の評価尺度に立脚したJ-CHS基準に加えて、精神心理的側面・社会的側面にまで踏み込むという点では先生がおっしゃったように基本チェックリストや後期高齢者の質問票を活用することも良いと思います。

杉本 J-CHS基準は身体的な側面が注目されがちですが、主観的な疲労感と運動習慣の有無を確認する項目ではご本人の意欲面もある程度は評価できると思います。私はどの質問票が良いかということに言及するよりも、どれか一つを継続的に用いて評価することが大切だと思っています。そうすることが、患者さんにもご自身の状態を意識

表1 改訂J-CHS基準

項目	評価基準
体重減少	6ヵ月で、2kg以上の(意図しない)体重減少 (基本チェックリスト#11)
筋力低下	握力：男性<28kg、女性<18kg
疲労感	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする (基本チェックリスト#25)
歩行速度	通常歩行速度<1.0m/秒
身体活動	①軽い運動・体操をしていますか？ ②定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記の2つのいずれも「週に1回もしていない」と回答

3項目以上該当でフレイル、1～2項目該当でプレフレイル

Satake S, et al: Geriatr Gerontol Int, 20: 992-993, 2020 (改変)

していただくきっかけにもなります。

小川 フレイルというどうしても“見るからに弱っている状態”を想像されがちです。しかし、実際には見た目は自立していても介入が遅れてしまうことで要介護に移行してしまうような状態にあることを患者さんご本人に気付いていただき、さらに早期からの介入につなげていくためにも適切なフレイル評価は非常に重要です。

杉本 CGAは身体面、精神・心理面、社会環境面などから多面的に高齢者を評価するツールであり、『高齢者のがん薬物療法ガイドライン』でも高齢のがん患者さんには高齢者機能評価を行うことが推奨されています。ただ、CGAを用いてきちんと評価しようとするかなりの時間を要します。その点で簡易版のCGA7(表2)は7項目のチェックのみで有用なツールであり、広く臨床現場に取り入れられるようになっています。

フレイル評価に栄養評価を組み入れる

杉本 私はフレイルの評価に栄養評価も組み入れてはどうかと考えて、簡易栄養状態評価表(Mini Nutritional Assessment Short-Form: MNA-SF)による評価を行っています(表3)。MNA-SFには体重や食事量といった一般的な評価項目に加えて精神疾患の有無なども入っているため、患者さんの栄養状態の低下が何に起因するかをある程度は想定できると思います。

小川 栄養評価を組み入れることは非常に重要なご指摘



杉本 研 先生

1996年 大阪大学医学部 卒業、
同第4内科 非常勤医員
1997年 桜橋渡辺病院 循環器内科 医員
2000年 大阪大学医学系研究科加齢医学大学院生
2004年 米国カリフォルニア大学
サンフランシスコ校医療センター ポスドク
2007年 大阪大学医学部 老年・腎臓内科学
特任助教 (2008年 助教)
2013年 同 講師 (2015年 老年・総合内科学に
名称変更) 講師
2020年 川崎医科大学医学部総合老年医学講座
主任教授
2023年 川崎医科大学高齢者医療センター
部長 (教授)

表2 CGA7

調査内容	質 問	次へのステップ
①意欲	外来患者の場合： 診察時に被験者の挨拶を待つ それ以外： 自ら定時に起床するか、もしくは リハビリ等への積極性で判断	Vitality Index
②認知機能 (復唱)	「これから言う言葉を繰り返してく ださい(桜、猫、電車)」 「あとでまた聞きますから覚えてお いてください」	HDS-Rまたは MMSE
③IADL (交通機関 の利用)	外来患者の場合： 「ここまでどうやって来ましたか？」 それ以外： 「普段バスや電車、自家用車を使っ てデパートやスーパーマーケット に出かけますか？」	Lawton& Brody
④認知機能 (遅延再生)	「先程覚えていただいた言葉を言っ てください」	HDS-Rまたは MMSE
⑤ADL (入浴)	「お風呂は自分ひとりで入って、洗 うのに手助けは要りませんか？」	Barthel Index
⑥ADL (排泄)	「失礼ですが、トイレで失敗してし まうことはありませんか？」	
⑦情緒	「自分が無力だと思いますか？」	GDS15

日本老年医学会編：健康長寿診療ハンドブック 2011 (改変)

表3 簡易栄養状態評価表 (MNA-SF)

A	過去3ヵ月間で食欲不振、消化器系の問題、咀嚼・嚥下困難 などで食事量が減少しましたか？
	0=著しい食事量の減少 1=中等度の食事量の減少 2=食事量の減少なし
B	過去3ヵ月間で体重の減少がありましたか？
	0=3kg以上の減少 1=わからない 2=1~3kgの減少 3=体重減少なし
C	自力で歩けますか？
	0=寝たきりまたは車いすを常時使用 1=ベッドや車いすを離れられるが、歩いて外出はできない 2=自由に歩いて外出できる
D	過去3ヵ月間で精神的ストレスや急性疾患を経験しましたか？
	0=はい 2=いいえ
E	神経・精神的問題の有無
	0=強度認知症またはうつ状態 1=中程度の認知症 2=精神的問題なし
F1	BMI 体重(kg)÷[身長(m)] ²
	0=BMIが19未満 1=BMIが19以上、21未満 2=BMIが21以上、23未満 3=BMIが23以上 BMIが測定できない場合はF1の代わりにF2に回答する
F2	ふくらはぎの周囲長(cm)：CC
	0=31cm未満 3=31cm以上

スクリーニング値(最大：14ポイント)
12~14ポイント：栄養状態良好
8~11ポイント：低栄養のおそれあり (At risk)
0~ 7ポイント：低栄養

http://www.nma-elderly.com/forms/mini/nma_mini_japanese.pdf (改変)

です。栄養評価について特筆すべきことは「令和6年度診療報酬改定」で『栄養情報連携料』が新設されたことです（図1）。まずは入院患者さんを対象にしっかりと栄養評価をしようという動きから始まりましたが、患者さんの栄養状態を評価することは今後ますます重要になってきます。

低栄養の背景には疾患だけでなく“食欲がわかない”“意欲がわかない”というようなことも関わってきますから、適切な評価に基づいてより掘り下げる、あるいは効果的な介入を提案することも老年科医が果たす役割として大きいのではないかと考えています。

杉本 ご紹介したようにフレイルの評価方法には数多くのツールがありますが、大事なことは単に評価をただけで終わりということではなく、その結果を診療に活かすことだと思います。

小川 評価ツールを用いることで個々の高齢患者さんをトータルに評価することは、高齢者の諸症状の改善につながるだけでなく、ひいては医療費の抑制にもつながるのではないかと思います。

III

フレイルと関連が深い疾患への介入

杉本 フレイルが種々の疾患と関連していることが指摘されています。たとえば、フレイルの方は糖尿病に罹患しやすいし、糖尿病患者さんはフレイルになりやすい、というように両方の側面があります。ですから、基礎疾患をコントロールしたうえでフレイルにも同時介入することが必要です。実際に、COPD患者さんを対象に検討された報告では人參養榮湯による介入が奏効しているという報告も想定されます。

小川 COPDを含め、フレイルと生活習慣病を含めた慢性

疾患、炎症性疾患との関連に関する報告はいくつもあります。ご指摘のように、フレイルがそれらの疾患を増悪させる因子の一つである可能性が指摘されていますし、一方で基礎疾患がフレイルを押し上げるというような側面もあります。

このことは骨粗鬆症も同様です。地域在住高齢者でフレイルを併存する方は繰り返す2回以上の転倒を起こしやすいことや、フレイル・プレフレイルの方は大腿骨骨折のリスクが上がるということが報告されています。また、骨粗鬆症があるとフレイルになりやすい、骨粗鬆症とサルコペニアがあるとさらにフレイルのリスクは上がるといった報告もあります。

個別の疾患の管理はもちろんですが、フレイル対策は高齢者疾患や老年症候群の予防、フレイルや要介護への進行を遅らせるうえでも重要なアプローチだと思います。

杉本 私は“がんサバイバー”の患者さんも診療していますが、特に消化器系がんの患者さんで食事が低下し、それによって痩せてきたから活動性が低下し調子が悪いというような患者さんを外科から紹介されることが多くあります。患者さんご本人は食思不振、体重減少に悩んでいますが、そこには意欲の低下、運動習慣の消失といった問題が潜んでいます。そのような患者さんに意欲を高めるような介入をすることで食欲や体重が改善すると、それが本人の成功体験に繋がってプラスに働くことを経験しています。

IV

フレイルへの介入方法としての 漢方治療の可能性

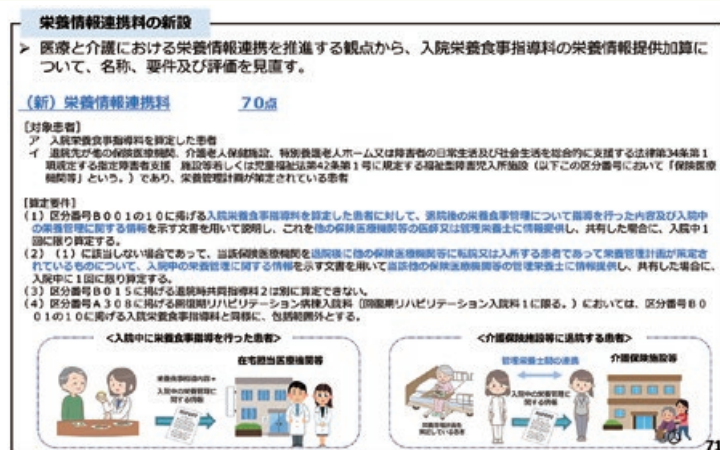
多成分系の漢方薬に期待

杉本 意欲の低下やうつ傾向がある場合には何らかの介入が必要になります。介入にはいろいろな方法があります

が、その有力な一つが人参養栄湯を中心とした補剤です。フレイル状態の諸症状の改善を期待して人参養栄湯を使用しますが、それだけでなくフレイルへの介入を成功させるためのきっかけ作りに位置付けるという考え方もあると思っています。

小川 杉本先生のおっしゃるとおりだと思います。私もフレイルに対する介入のきっかけ作りとして人參養榮湯などの補剤から介入を開始することが多くあります。さらに、運動や栄養指導などの非薬物療法も含めてトータルにフレイルに介入することで“合わせ技一本”の効果を期待しています。

図1 医療と介護における栄養情報連携の推進



令和6年度診療報酬改定の概要, 厚生労働省保険局医療課

人參養米湯は、身体的な衰えはもちろんですが、食欲が低下している、あるいは何となく気分が塞ぎがちだという患者さんに虚証を補うというイメージで用いることが多くあります。人參養米湯の食欲不振や疲労倦怠感など様々な症状に対する効果が報告されていることはよく知られています(図2)。

さらに人參養米湯は多成分系の薬剤で、フレイルの諸症状に対して単一の薬効だけでなく、患者さん個々に応じた複合的な効果が期待できると思います。患者さんの生活機能やADL/QOLの改善、健やかな日常生活を維持していただくことを考えるうえで人參養米湯の多面的な作用は、個別の疾患対策では対処が難しい患者さんには有力な選択肢になると思いながら使っています。

杉本 人參養米湯は低栄養にも効果が期待できることが報告されていますが、先生はどのような感触をお持ちですか。

小川 人參養米湯が食欲不振を改善することは私自身も経験しています。高齢患者さんの入院から退院後の継続的なフォローアップの中での栄養改善効果を検証していけれ

ば人參養米湯の可能性もより高まると思います。先ほどご紹介したように診療報酬改定によって栄養がより注目されますが、さらに人參養米湯が介入の選択肢の一つとしてしっかりと打ち出されることも期待できます。

杉本 まずは人參養米湯の服用で食べられたかどうかを単純に評価するだけでもよいと思います。入院患者さんでは食事量が増えたということであれば栄養状態が改善していると評価できます。外来での栄養評価は難しい面がありますが、体重の増減を注目することでも評価はできますし、体組成計を用いた評価もよいと思います。

ポリファーマシー対策としての漢方への期待

小川 人參養米湯の効果については杉本先生も私も実感しているところですが、私は西洋薬に人參養米湯を併用することで、西洋薬単独治療よりもさらに効果があるのかどうか、ということについても関心をもっています。

杉本 私もその点に興味があります。実際に人參養米湯を併用することで他の西洋薬を減らすことができたという経験はありますが、それがポリファーマシー対策にもつながるのではないかと期待しています。先生は漢方の服用量についてどのようにされていますか。

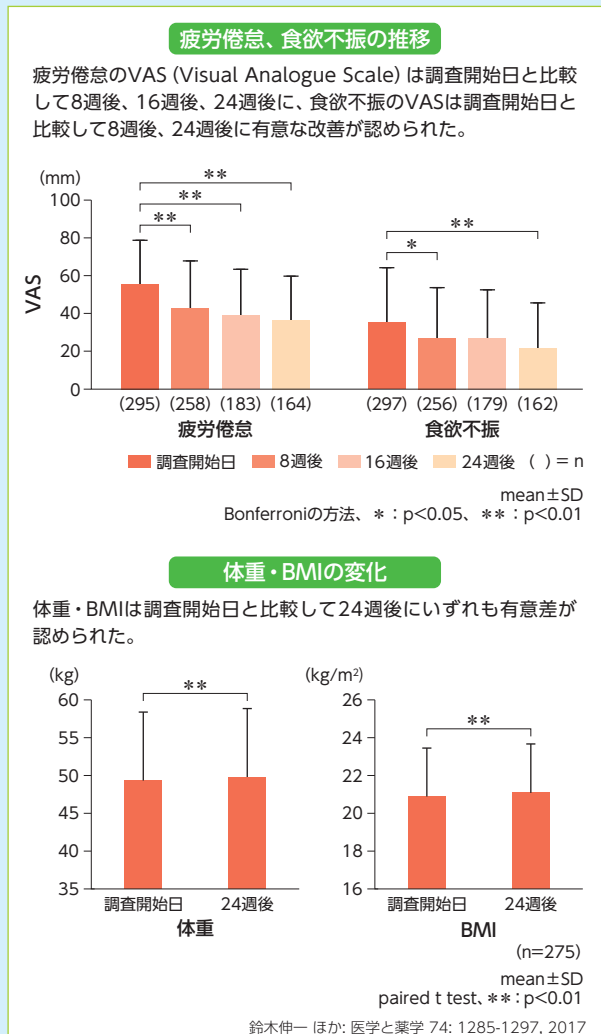
小川 ご指摘のように高齢者医療においてポリファーマシーや服薬アドヒアランスの問題が指摘されています。服用量に関しては、高齢患者さんは生理機能が低下していることから低用量から処方を開始して徐々に増量するという考え方が基本ですが、私は漢方の効果を確認するために最大用量から処方を開始する場合もあります。次の来院時もしくはそれまでに安全性を評価することはもちろんですが、人參養米湯であれば7.5g/日の1日2回服用を継続してもらうことも少なくありません。患者さんによっては服薬回数や服用量を調整しますが、そこは“腕の見せ所”だと思っています。

もう一つ大切なことは、漢方薬の安全性についてです。安全性が担保された上での効能効果だということを、患者さん本人、家族、介護者などしっかりと共有することです。

杉本 漢方エキス製剤は1日に複数回の服用が必要ですが、実際には指示した用法・用量のとおり服用できていないという患者さんも少なくありません。そうすると期待する効果も得られないということになります。その点で1日2回服用の漢方エキス製剤は治療の継続性や患者さんの治療満足度の向上にもつながりますから、そのメリットは大きいと思います(図3：次頁参照)。

小川 人參養米湯を含めた補剤はフレイルに対して効果が期待できることはもちろんですが、フレイルの意識付け

図2 人參養米湯の有効性

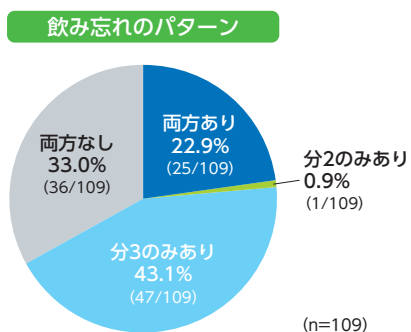
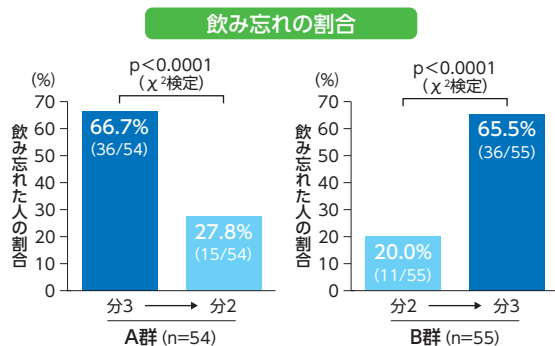


これからの高齢者医療に期待される漢方

—フレイル診療の実際と漢方への期待—

図3 服用回数が服薬コンプライアンスに及ぼす影響

同一の漢方製剤の分2製剤と分3製剤を各1週間交互に（A群：分3製剤→分2製剤、B群：分2製剤→分3製剤）処方した。飲み忘れはA群、B群ともに分2製剤で少なかった。



喜多敏明 ほか：医学と薬学 66：117-122, 2011

においても薬剤の介入があると説明や指導だけよりも改善効果が期待できるかもしれませんし、さらには本人の意識改革にもつながると期待されます。これからの高齢者医療においては、フレイル対策に向けた選択肢の一つとして人参養栄湯の効果を十分理解しておくことも重要だと思います。

杉本 その通りだと思います。一方で漢方を使用する際に注意したいのが単に処方するだけではなく、「こういうところに効くかもしれないから飲んでみて」「この点が良くなるかもしれないから続けて見ていきましょう」というような説明をすること、さらに定期的なフレイルの評価を併用することも重要です。実際に前医で補中益気湯が処方されていた患者さんに効果をお聞きしたところ、「そんな薬を飲んでいましたか？」という反応がありました。人参養栄湯の服用で、評価スコアの改善とご自身の感触の変化という両方向性で、さらに検査値の改善も見られれば服薬アドヒアランスの向上、精神面へのアプローチにもつながると思っています。

われわれも補剤の効果を実感しながら使用していますが、それを活かすためには次のステップとして服用量・服薬回数、患者さんへのアプローチ方法、さらに効果の評価が重要だと思います。

患者さんを“褒める”

小川 服薬アドヒアランスの点で私は患者さんに残薬を持ってきていただき、きちんと服用されていることが確認できれば患者さんを“褒めます”。さらに医師だけでなく多職種のスタッフにも漢方の可能性と安全性を理解していただき、それを共通基盤として患者さんに関わることが服薬アドヒアランスの面でも非常に良いと思っています。

杉本 私も患者さんの治療に前向きな姿勢を“褒めます”。そうすることで患者さんの反応は違ってきます。さらに当院では、患者さんに対する医師の話を多職種のスタッフが聞いているという状態を作っています。全てのスタッフが同じ方向に向いていることを患者さんに意識していただくことは治療の継続にもつながります。

V 老年医学領域における漢方の期待

杉本 近年の医学教育では老年医学にかなりの時間が割かれています。これから活躍が期待される若手の医師には身に着けた老年医学のベースを今後の診療にぜひ活用していただきたいと思います。

本日のお話にもありましたように、高齢患者さんのフレイルを評価し、適切な介入につなげることが必要です。介入の選択肢として挙げられる栄養指導、運動指導、あるいは環境調整には多職種の連携が必要ですが、その実現性を高めるためのきっかけとして人参養栄湯をはじめとする漢方薬をうまく組み入れていただきたいと思います。

小川 診療において臓器・組織の疾患を抱える患者さんとは検査結果をきっかけに話を始めることが多いですが、漢方を治療に組み入れることで主観的な要素を患者さんから引き出す必要がありますから、患者さんとの会話は患者さんへの問いかけから始まります。漢方治療を組み入れることで患者さんとの会話のキャッチボールは増えますし、患者さんにもよく喜ばれます。こうした会話のキャッチボールが増えることは、患者さんをもっと知りたいというようなモチベーションにもつながると思います。

今後、老年医学を発展させる上でも、人参養栄湯を中心とした補剤の役割を明らかにすることは重要ですし、多職種間で漢方薬の効果を共有することはチーム医療の推進においても大切であり、漢方薬の役割は非常に大きいと思います。広い視野でそのような可能性を本人、ご家族、多職種で共有することができれば、老年医学への造詣もより深くなってくると期待しています。

整形外科領域における人參養栄湯の有用性

社会医療法人 啓仁会 堺咲花病院 整形外科 (大阪府) 嶋田 亘

高齢化の進展に伴い、運動器疾患に罹患した高齢患者が来院されるが、疾患による痛みの慢性化に伴い種々の症状を訴える症例が散見される。人參養栄湯は整形外科領域に限らず広く患者の愁訴を改善することが期待できることから、疲労倦怠や冷え、不眠などの愁訴を伴う患者における人參養栄湯の有効性を検討した。本稿では、人參養栄湯を用いた47例の検討結果の報告と症例を供覧し、整形外科領域における人參養栄湯の可能性について考察した。

Keywords 運動器疾患、疲労倦怠、冷え、不眠、人參養栄湯

はじめに

わが国は高齢化が進み、加齢とともに関節症や変形性脊椎症を含む運動器疾患の患者数増加が認められる¹⁾。当院の整形外科も同様の運動器疾患に罹患した高齢患者が多数来院されるが、これらの患者は疾患に伴う痛みに加えて疲労倦怠や冷え、不眠などの症状を訴え、日常生活におけるQOLの低下をきたしているケースが散見される。

人參養栄湯は疲労倦怠や手足の冷え、貧血等に適応を有しており、近年整形外科をはじめとして幅広い診療科においてこれらの自覚症状を改善する目的で用いられている²⁻⁵⁾。

今回、当院の整形外科を受診された症例を対象に人參養栄湯を投与し、疲労倦怠や冷え、不眠などの自覚症状およびQOLに対する有効性について報告する。

対象と方法

当院を受診され、クラシエ人參養栄湯エキス細粒の効能・効果のいずれかに合致する症状を有し、試験参加に同意を得られた症例を対象に、クラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日(以下、人參養栄湯)を1日2回で投与した。なお、試験参加前より継続中の薬剤は、原則として用法・用量を変更しないものとした。

評価方法として、疲労倦怠、冷え、不眠の3つの自覚症状についてはVAS(Visual Analogue Scale)を使用し、また患者の日常生活における包括的QOLについてはEQ-5D(EuroQol-5Dimension)質問票を用いて、投与開始時より4週ごとに最大24週間の評価を実施した。EQ-5D質問票は、標準化された健康状態の尺度としてEuroQolグループが開発したもので、健康状態を簡潔か

つ包括的に示す尺度として臨床評価や医療経済評価に用いられている⁶⁾。EQ-5D質問票では、回答者自身の健康状態として「移動の程度」、「身の回りの管理」、「普段の活動」、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」の5つの項目それぞれを3段階評価し、換算表をもとにQOL値として算出される^{6,7)}。EQ-5D質問票の3段階評価については、問題がない(レベル1)から問題がある(レベル3)までの3段階のうち最もよくあてはまるものを選択する。

統計学的解析には、EZR Ver.1.55を用いてFriedman検定、Bonferroni法による多重比較検定、Wilcoxonの符号付順位和検定を行った。なお、有意水準は $p<0.05$ とした。

結 果

対象となった症例は47例(男性23例、女性24例)であり、平均年齢は76.2歳であった(表)。経時的な推移に関する結果として、疲労倦怠および冷えについては投与開始時と

表 患者背景

症例数	47例	
年齢(歳、Mean±SD)	76.2±10.3	
性別	男性：23例 女性：24例	
原疾患(重複あり)	腰部脊柱管狭窄症	14例
	骨粗鬆症	7例
	変形性膝関節症	6例
	関節リウマチ	4例
	腰椎椎間板ヘルニア	2例
	股関節変形性関節症	1例
	左外傷性手根前関節炎	1例
	変形性腰椎症	1例
	その他 (冷え症等：10例、倦怠感：1例、筋力低下：1例)	

比較して4週後、8週後、12週後に有意な改善が認められた。不眠については投与開始時と比較して8週後、12週後に有意な改善が認められた。EQ-5D質問票より算出したQOL値に関しては、投与開始時と比較して4週後、12週後に有意な改善が認められた(図1)。

また、EQ-5Dの下位項目について投与開始時と12週後を比較したところ、「痛み/不快感」と「不安/ふさぎ込み」の2項目について有意な改善が認められた(図2)。

続いて24週服用継続できた症例について投与前後と比較検討した結果、疲労倦怠、冷え、不眠、QOL値の有意な改善が認められた(疲労倦怠：投与開始時 6.69±2.86、24週後 3.46±2.35、 $p<0.05$ 、 $n=14$ 、冷え：投与開始

時 6.14±2.60、24週後 1.76±2.41、 $p<0.05$ 、 $n=14$ 、不眠：投与開始時 5.40±2.44、24週後 1.64±2.06、 $p<0.05$ 、 $n=14$ 、QOL値：投与開始時 0.56±0.02、24週後 0.81±0.13、 $p<0.05$ 、 $n=13$)。EQ-5D質問票の下位項目については、投与開始時に比して24週後で「移動の程度」、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」の3項目で有意な改善が認められた(移動の程度：投与開始時 1.77±0.42、24週後 1.38±0.49、 $p<0.05$ 、痛み/不快感：投与開始時 2.15±0.36、24週後 1.31±0.46、 $p<0.01$ 、不安/ふさぎ込み：投与開始時 1.54±0.50、24週後 1.15±0.36、 $p<0.05$ 、全て $n=13$)。

なお、投与期間中に人參養榮湯によると思われる重大な副作用を呈する症例は認められなかった。

図1 各自覚症状やQOLの経時的推移

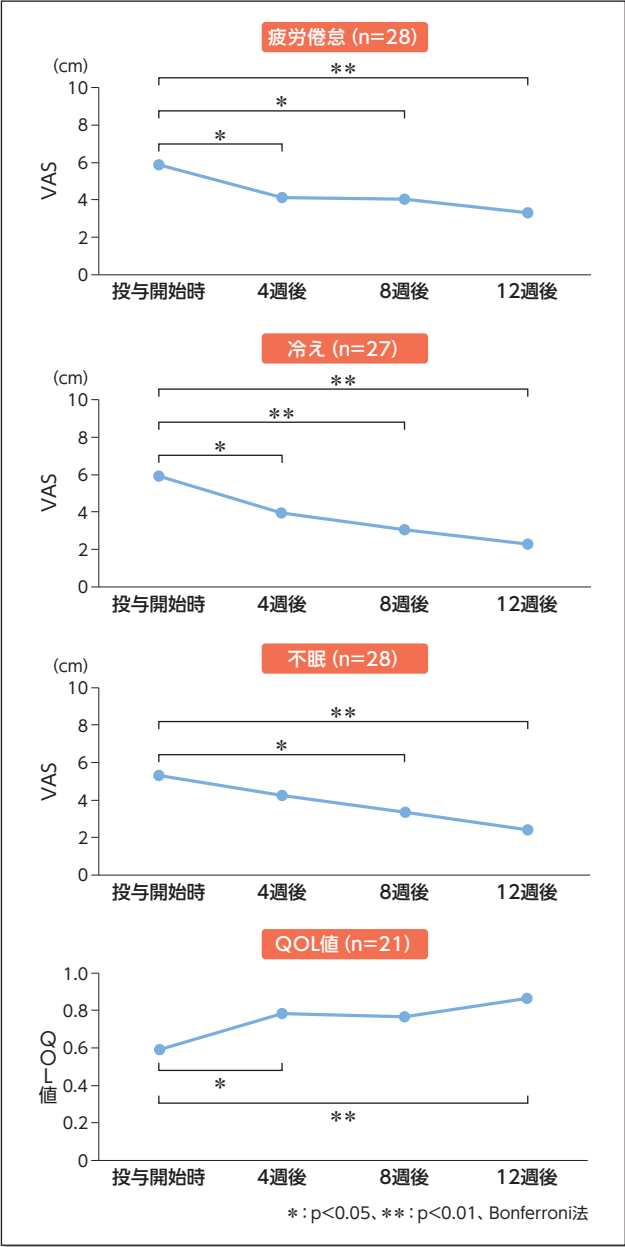


図2 EQ-5D下位項目の変化

移動の程度

n=27		12週後			統計解析
		3	2	1	n.s.
投与開始時	3	0	0	0	
	2	0	7	9	
	1	0	3	8	

身の回りの管理

n=27		12週後			統計解析
		3	2	1	n.s.
投与開始時	3	0	0	0	
	2	0	3	2	
	1	0	2	20	

普段の活動

n=27		12週後			統計解析
		3	2	1	n.s.
投与開始時	3	0	0	0	
	2	0	6	11	
	1	0	4	6	

痛み/不快感

n=27		12週後			統計解析
		3	2	1	p<0.01
投与開始時	3	0	1	2	
	2	0	8	14	
	1	0	1	1	

不安/ふさぎ込み

n=27		12週後			統計解析
		3	2	1	p<0.05
投与開始時	3	0	0	1	
	2	0	2	10	
	1	0	3	11	

※ 問題がない(レベル1)から問題がある(レベル3)までの3段階評価

※ Wilcoxonの符号付順位和検定

症例提示

症例1 77歳 男性

原疾患：腰部脊柱管狭窄症(手術既往あり)

強い疲労倦怠や冷え、不眠、痛みなどの訴えがあり、デュロキセチン塩酸塩40mgを処方するも症状が残存したため、人參養栄湯7.5g/日を開始した。人參養栄湯服用4週後より症状が改善し、デュロキセチン塩酸塩は20mgへ減量でき、活動性の向上が認められた。その後、人參養栄湯は休薬となった(図3a)。

症例2 71歳 男性

原疾患：腰部脊柱管狭窄症

強い疲労倦怠や冷え、不眠、痛み、不安などの訴えがあり、症状改善目的で人參養栄湯7.5g/日の服用を開始した。人參養栄湯服用4週後より症状が改善し活動性が向上し、自転車によく乗るようになったと話される。16週後まで服用継続され、人參養栄湯は休薬となった(図3b)。

症例3 86歳 男性

原疾患：変形性膝関節症

(両膝滑膜切除や経椎弓根的椎体形成術、

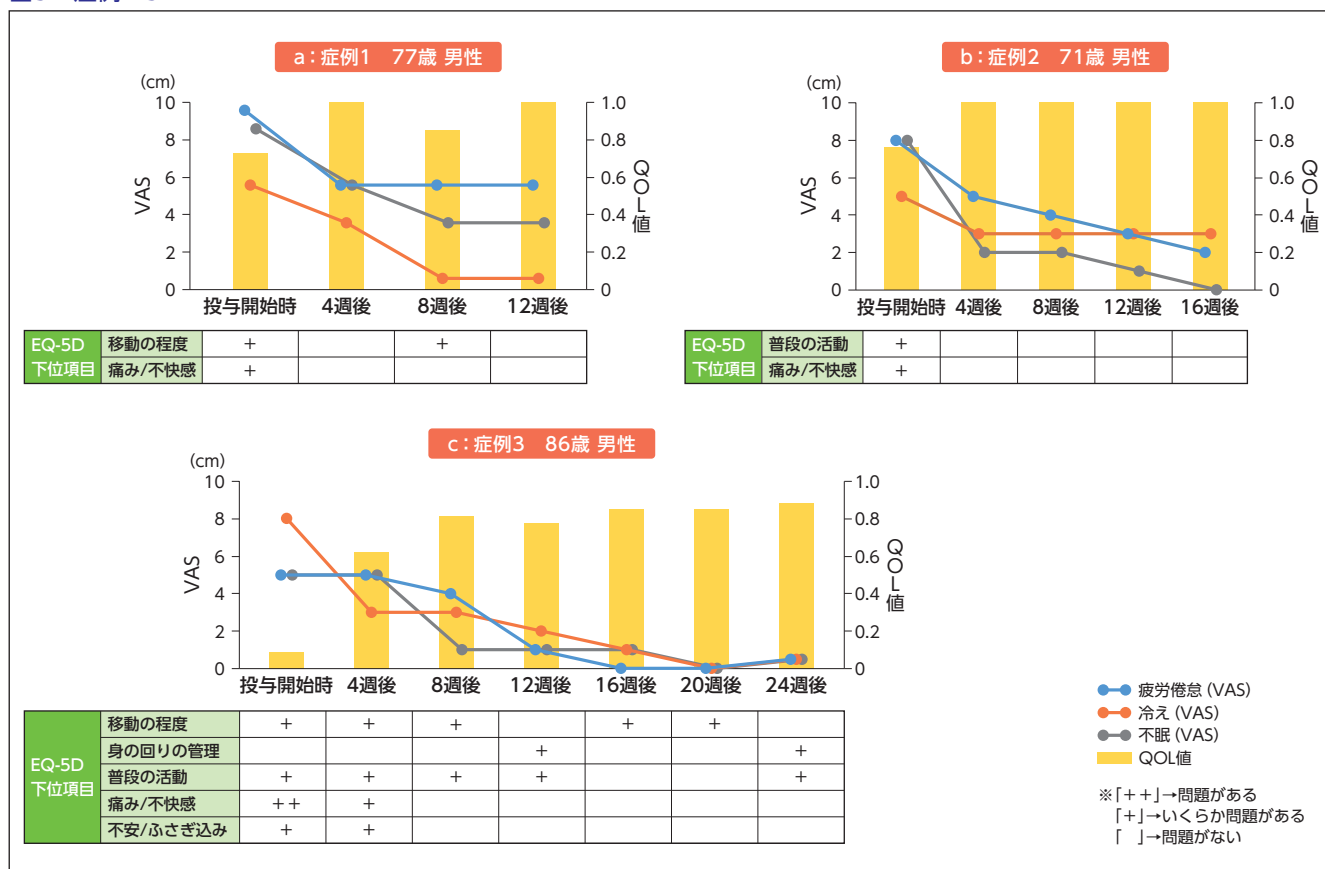
経皮的椎体形成術など既往あり)

疲労倦怠や強い冷え、不眠、強い痛み、不安などの訴えがあり、エトドラク200mg(2錠分2)を使用も症状が残存していたため、人參養栄湯7.5g/日の服用を開始した。人參養栄湯服用4週後より症状が改善し、抗不安薬などの用量を維持しながらも人參養栄湯の服用継続により活動性が向上し、動きが良くなった様子が見られた。またヒアルロン酸注は2週に1回から4週に1回に減量となった(図3c)。

考 察

今回、当院整形外科受診患者のうち、人參養栄湯の適応に合致する症状を訴えた47例に人參養栄湯を投与することで4週目から疲労倦怠や冷えの有意な改善、および8週目から不眠の有意な改善が認められた。またQOL値も4週後より有意な改善が認められた。EQ-5Dについて先行研究では、固定術を行わずに除圧術を受けた腰部脊柱管狭窄症患者において術前術後のQOL値の変化率について、

図3 症例1-3



臨床的に重要な変化の最小量であるMCIDは22.0%とされており⁸⁾、今回の人参養栄湯投与による自覚症状改善及びQOL値改善には意義があると考えられる。

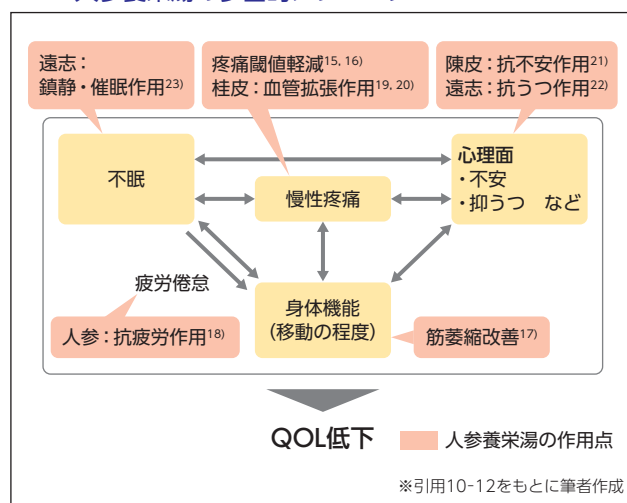
運動器疾患では共通して痛みの症状がみられ、治療選択肢として手術や薬物治療、注射、運動療法や温熱療法などのリハビリテーション療法があげられるが、症状が慢性化するケースが存在する⁹⁾。また痛みの慢性化に伴い、不眠や不安、抑うつに加えて疲労倦怠などを引き起こす悪循環に陥ると考えられ(図4)、腰痛などに起因してQOL低下や役割機能低下に陥るという先行研究も存在する^{13, 14)}。今回の対象患者においても、手術既往を有し鎮痛薬や睡眠薬、抗不安薬などを併用するも症状が残存しQOL低下が認められていた。

人参養栄湯は、神経障害性疼痛モデルラットや糖尿病モデルマウスにおける疼痛閾値の軽減や^{15, 16)}、筋萎縮改善¹⁷⁾について報告されており、今回の症例においても鎮痛薬減量に至った症例を経験した。構成生薬については、人参には抗疲労作用¹⁸⁾、桂皮には血管拡張作用^{19, 20)}、陳皮には抗不安作用²¹⁾、遠志には抗うつ作用²²⁾及び鎮静・催眠作用²³⁾が報告されている(図4)。特に高齢者はすでに多剤併用しているケースが多く、それに伴う薬物有害事象や転倒の発生リスクも懸念されるため²⁴⁾、人参養栄湯による多

面的な働きかけはポリファーマシーの改善という面からも有用であると考えられる。

以上より人参養栄湯は、整形外科領域において愁訴の多い疲労倦怠や冷え、不眠などを伴うQOL低下に対してアプローチ可能な手段の一つとして有用であると考えられる。

図4 慢性疼痛患者の痛みの悪循環によるQOL低下と人参養栄湯の多面的アプローチ



【参考文献】

- 小林和克 ほか: 運動器の痛み: どこから来るのか?どこへ行くのか? Part1 運動器の痛み: どこから来るのか? 運動器疼痛の疫学. Bone Joint Nerve 10: 523-528, 2020
- 漆原信夫: 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討. phil漢方 71: 18-20, 2018
- 松本卓二 ほか: 人参養栄湯の大腿骨近位部骨折の術後経過における栄養指標および身体指標の改善効果. リハビリテーション栄養 6: 94-101, 2022
- 伊藤 誠 ほか: 「冷え性」に対する人参養栄湯の臨床効果. 基礎と臨床 27: 3311-3316, 1993
- 藤原聡枝: バクリタキセル・カルボプラチン併用療法を行う婦人科悪性腫瘍患者に対する人参養栄湯の有用性. phil漢方 85: 20-22, 2021
- EQ-5D-3L ユーザーガイド (https://euroqol.org/publications/user-guides/)
- 日本語版EuroQol開発委員会: 日本語版EuroQolの開発. 医療と社会 8: 109-23, 1998
- Nakarai H, et al: Minimal clinically important difference in patients who underwent decompression alone for lumbar degenerative disease. Spine J 22: 549-560, 2022
- 宮西圭太: 整形外科医による整形外科医のための漢方入門 よくみる整形外科疾患に対する漢方薬の補助的役割. 整形・災害外科 65: 755-762, 2022
- 原田優人: 痛み・痒みと睡眠障害の関連を探る 痛みが睡眠に与える影響とその評価. ねむりと医療 3: 6-9, 2010
- 粥川裕平: 睡眠障害と関連した心・身疾患の豆知識 第5回 慢性疼痛と睡眠障害. 睡眠医療 10: 127-130, 2016
- 佐藤剛介: 慢性痛にどう対処していくかー3 神経疾患における慢性痛ー脊髄損傷後の神経障害性疼痛とリハビリテーションー. 体育の科学 67: 709-714, 2017

- 吉田宗人 ほか: 腰痛・歩行障害を訴える患者の大規模調査報告. 医学のあゆみ 216: 489-495, 2006
- 岩谷 力 ほか: 地域在住高齢者における腰部部痛が運動・生活機能に及ぼす影響. 日本腰痛学会誌 11: 27-34, 2005
- Takemoto R, et al: Ninjin'yoeito Alleviates Neuropathic Pain Induced by Chronic Constriction Injury in Rats. Front Nutr. 4: 8: 525629, 2021
- 金田真理彩 ほか: 糖尿病モデルマウスの認知機能低下および神経障害性疼痛に対する人参養栄湯の有用性検討. phil漢方 87: 27-29, 2022
- Amitani H, et al: Impact of Ninjin'yoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic (kl/kl) mice. Front Pharmacol 24: 13: 973897, 2022
- 藤田日奈 ほか: 人参の抗うつ作用および疲労に対する効果. phil漢方 65: 24-25, 2017
- 谷川詩明 ほか: 桂皮含有タンニンにおける内皮依存性血管弛緩作用. Journal of Traditional Medicines 14: 404-405, 1997
- 谷川詩明 ほか: 桂皮内皮依存性血管弛緩作用. Journal of Traditional Medicines 13: 462-463, 1996
- 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用ー抗不安作用に関してー. phil漢方 46: 26-28, 2014
- Yuan Hu et al: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 雨谷 栄: 生薬の謎を解く薬理講座43 遠志. 漢方と最新治療 25: 195-196, 2016
- 高齢者の安全な薬物治療ガイドライン2015

脳神経外科外来で人参養栄湯の内服により望ましい効果があった症例

医療法人樟立会 たちかわ脳神経外科クリニック (埼玉県) 立川 太一

脳神経外科・リハビリテーション科の外来では頭痛・めまいをはじめとした多彩な主訴に遭遇する。人参養栄湯を用いることでよい効果を得られたと感じた症例を多く経験しており、一部を紹介する。

Keywords 人参養栄湯、脳神経外科、外来

はじめに

脳神経外科・リハビリテーション科を標榜しているクリニックを開業し専ら外来診療を行っている。勤務医時代はあまり漢方薬を処方する機会がなかった。病棟から外来での診療に移ったことで一日当たりに診察する人数が増えた。多くの愁訴に触れるようになり、それぞれの病態を改善するためには何か良い方法がないかと模索する中で人参養栄湯に出会った。独特の味と細粒ゆえに口腔内に広がりやすく敬遠されることもあるが、優れた効果を実感し服薬の継続を希望する症例も多い。特に今まで他の方法を試しても改善しなかった症状が劇的に改善した症例もある。当院では人参養栄湯(以下、KB-108)を主に用いており、特に良い効果を得られた症例を報告する。

症例1 80歳 男性 身長:180cm 体重:60kg

起立性低血圧(OH: Orthostatic Hypotension)と良性発作性頭位めまい症(BPPV: Benign Paroxysmal Positional Vertigo)が難治だった。胃癌のため2/3切除を受けている。糖尿病、高血圧症、逆流性食道炎(GERD: Gastroesophageal Reflux Disease)の合併があった。頭部MRI/MRA検査では器質的異常はなく、重心動揺計も正常所見であった。慢性的に下肢の冷えを感じており、半夏白朮天麻湯(KB-37)7.5g/日を開始し2週間継続したが改善が乏しかった。KB-108に切り替えて2週間後再診したところ長年患っていた症状が劇的に改善した。

症例2 79歳 男性 身長:172cm 体重:61kg

57歳で左被殻から視床にかけての出血を発症。右片麻痺と感覚障害が重く残存した。当院初診は73歳。二次予防と後遺症のケアを受けている。T杖で自立歩行だが起立にも時間がかかった。右半身の視床痛と思われる症状に牛車腎気丸を試したが、効果はなかったが待合室から診察室に入るまでの歩行が早くなった印象があった。冬季になり冷えの訴えと一日一食しか食べていないとの情報があり、食欲増進作用も期待してKB-108に切り替えた。2週間後食事の回数は増えていなかったが、冷えの訴えもなく右半身の感覚異常も気にならなくなった。以後6年間継続しているが身体能力も維持され愁訴もない。

症例3 78歳 女性 身長:142cm 体重:44kg

左視床出血による視床痛がある。カルバマゼピン(CBZ: Carbamazepine)が他院で処方され、幾分右半身の視床痛が緩和されていたが歩行時のふらつきが増強して不便を感じていた。起立歩行も緩慢になっており体力低下も伴っていると考えKB-108を追加したところ元気になる視床痛の訴えも減った。化粧も行うようになった。現在はカルバマゼピンも使わなくなったがKB-108は継続している。

症例4 80歳 男性 身長:165cm 体重:63kg

現役で造園業に従事している物静かな紳士。陳旧性脳梗塞と左内頸動脈狭窄症があり二次予防のため10年以上外来通院している。冬場はハイネックにウールのジャケット、真夏でもジャケットを着用している。感冒に罹患することが多く葛根湯の頓服で対処していた。KB-108の内服を開始し感冒に罹患することが減り、体調を崩すことなく元気に過ごしている。

症例5 82歳 女性 身長:146cm 体重:43kg

アルツハイマー型認知症でうつ傾向がある。ドネペジルを内服している。KB-108を追加した。記銘力障害やうつ傾向に変化はないが通所リハビリテーションに通うことに抵抗しなくなった。

症例6 80歳 男性 身長:172cm 体重:75kg

陳旧性脳梗塞、高血圧症、高コレステロール血症があり二次予防のため抗血小板薬、降圧剤、HMG-CoA還元酵素阻害薬を内服している。胃サルコイドーシスを他院で加療されている。79歳の時、肺炎を患い入院加療を受けた。退院後まもなく妻が急死し独居となる。体力の低下が著しく、KB-108を追加した。2週間後の再診時には若干up-hillであった。さらに4週間後は肺炎前と同じぐらいの体力に回復していた。

症例7 56歳 男性 身長:172cm 体重:61kg

陳旧性脳梗塞の既往があり片頭痛と緊張性頭痛に悩んでいた。他院でトリプタン製剤が処方されていたが効果も乏しく虚血性疾患の既往もあるため望ましくないと判断し中止した。五苓散5.0g/日とワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤を開始したところ片頭痛と思われる頭痛は減った。緊張性頭痛と思われる症状が残ったためKB-108を追加してから頭痛を訴えることはほとんどなくなった。

症例8 82歳 女性 身長:152cm 体重:52kg

75歳時、当院初診で頸肩腕症候群による緊張性頭痛と診断された。不定期に受診があったが、79歳の秋に元気がなくなり意欲も低下した。身体能力に目立った変化はなかったが、冷えの訴えがありKB-108を試したところ冷えは解消し元気を取り戻した。以後内服を継続し体調を崩すことはない。

症例9 84歳 男性 身長:176cm 体重:83kg

25歳の時、両側前頭葉の脳挫傷を患う。高齢になってから陳旧性脳梗塞とアルツハイマー型認知症が発覚した。

81歳で当院初診。傾眠傾向もあった。前頭葉の障害もあるためドネペジルによる易怒性を懸念しメマンチンを選択した。活動性は向上したが腹痛が出現したため中止した。精査したところ鼠径ヘルニアが腹痛の原因と分かった。メマンチンに対して抵抗感を感じているためKB-108を開始した。4週間後、メマンチンの時よりも活動性向上の効果が高く、日記をつけるようになった。1年後ドネペジルも追加したが懸念していた易怒性も出現せず良好な状態が維持できている。

症例10 85歳 女性 身長:146cm 体重:41kg

79歳の時、眩暈と記銘力障害を主訴に初診。頭部MRI/MRAでは器質的異常はなく、机上テストは良好で認知症ではないと判断された。重心動揺計も正常であった。結果を聞いて安心され特に処方はず様子観察したが同じような主訴で再診。やや表情も暗く冷えた印象だった。KB-108を試験的に開始したところ短期間で症状は改善した。5本/日の喫煙だけはやめられないことが悩みだが、以後6年間、KB-108以外の内服もないが一度も体調を崩さず、健康診断で異常を指摘されることもない。

症例11 74歳 女性 身長:150cm 体重:50kg

長年慢性頭痛で悩んでいた。頭部MRI/MRAでは器質的異常はなく頸肩腕症候群による緊張性頭痛の症例。元来冷え性。KB-108とワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤が著効した。頭痛も冷え性もなくなった。

症例12 54歳 女性 身長:167cm 体重:68kg

頭痛が主訴。頭部画像診断では異常はなく頸肩腕症候群による緊張性頭痛と診断された。冷え性で運動機会もない。パソコンで図面を作成する仕事に従事し、片道1時間の電車通勤をしている。電車の中で座位のまま項垂れて寝てしまうことも多い。KB-108とワクシニアウイルス接種家兎炎症皮膚抽出液含有製剤を併用したところ頭痛は軽減し体調も良くなった。以後内服は不定期だが市販の鎮痛剤を使うことはなくなった。

なお、今回報告した症例のいずれにおいても薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。

考 察

人參養榮湯は栄養機能を担う血(ケツ)を補い養うということから命名された。消化吸收機能を整える補気薬の人参を含み、栄を養う補気補血剤である。似たような方剤に、十全大補湯と帰脾湯がある。十全大補湯との違いは、不安や不眠を軽減する安神薬の五味子(ゴミシ)と遠志(オンジ)が含まれ、咳嗽を軽減する作用がある点である。また帰脾湯は竜眼肉(リュウガンニク)、酸棗仁(サンソウニン)、木香(モッコウ)、生姜(ショウキョウ)、大棗(タイソウ)が配合され、より心身の疲れや抑うつ傾向や不眠に悩む方に有効である。

今回紹介した症例は高齢者が多く、明らかな呼吸器疾患で専門治療を受ける必要な状態ではないが、軽度の呼吸器症状を伴っていた可能性が考えられる。起立性低血圧がある場合は、フレイルのような体力や筋力が低下するような病態が潜んでいる恐れがある。多くの文献や報告にもある通りKB-108が状況の改善に寄与したと考えられる¹⁻⁴⁾。緊張性頭痛の原因に慢性疲労に由来する不活発や冷えが影響を及ぼしている場合もある。頭痛をターゲットとして人參養榮湯を選択したという報告はほとんど見られないが、病態によっては有効と考えられる。また加齢により疾病が増えポリファーマシーに陥っている患者さんが、人參養榮湯により体調が好転し結果的に内服薬の種類を減らせる可能性もあると思われる。

【参考文献】

- 1) 荒井秀典: 総説 フレイルの意義. 日老医誌 51: 497-501, 2014
- 2) 香山恭範 ほか: 高齢者のリハビリテーションにおける人參養榮湯の効果. phil漢方 78: 26-27, 2019
- 3) 寺山靖夫 ほか: 高齢者の転倒に対する人參養榮湯の後方視的研究. phil漢方 78: 16-19, 2019
- 4) 横澤智大 ほか: クラシエ人參養榮湯エキス細粒特定使用成績調査－フレイル症例におけるサブグループ解析－ phil漢方 91: 20-25, 2022

『もの忘れ外来』における漢方医学と西洋医学の融合 (Hybrid療法)

～物語と対話にもとづく医療：NBM～

道東の森総合病院 物忘れ外来 (北海道) 稲葉 泉

加速する超高齢化社会の断面として、老化という国民の生理 (病理) にいかに的確に対処しうるかが、この国の行く末を占う上で“課せられた命題”と表現しても過言ではありません。

老化の過程で様々な疾病の診断を受け、患者・医療従事者が互いに不用意に薬に依存するという現実直面します。自ずとPolypharmacyに容易く陥ってしまう実情があり、治療という目的に反して高齢者に病気を誘発するというジレンマがあります。本稿では高齢者認知症症例を提示し、問題点を抽出しつつ定着する西洋医療に加えて漢方医学の役割に言及し考察を加えていきます。

Keywords 認知症、NBM (Narrative Based Medicine)、抑肝散加陳皮半夏、人參養栄湯

はじめに

認知症はいわゆる症候群と捉えることが肝要です。その背景に高齢者に陥りがちな多病と、これに起因するPolypharmacy・polydoctorという問題が横臥することに注目しなければなりません。本邦の医療制度は諸外国に無い優れた皆保険制度がある一方、制度自体により“安易に受診する”“安易に薬が出される”という問題が根底にあることが想定されます。

そこで、Polypharmacy解決の糸口として漢方医学に着目してみます。漢方医学は中医学を起源に西洋医学 (蘭方を起源とする) と融合し日本で独自に進化しましたが、未だ十分なエビデンスが得られてはいない現状があります。

漢方薬の成り立ちをみると、複数の生薬による複雑系 (complex system) で構成され、その作用はマルチアクションで多病に侵される高齢者への適応として注目すべきと考えられます。

西洋薬・漢方薬の併用 (Hybrid療法) により優れた効果が得られた症例を供覧し、現状および今後の発展について考察します。

※Hybrid療法：漢方医学と西洋医学の折衷治療

症例1

82歳 女性。病名：アルツハイマー病 (AD)

【主 訴】 短期記憶障害、意味記憶障害、夫婦喧嘩・易怒

性、入眠障害、食思不振・体重減少、IADL部分介助。

【家庭医診断】 アルツハイマー病、躁うつ病、不眠症、高血圧症、2型糖尿病、脂質異常症、骨粗鬆症、甲状腺機能低下症、皮膚掻痒症、慢性便秘症。

Polypharmacy；13製剤処方

ガラントミン臭化水素酸塩、バルプロ酸ナトリウム、トリアゾラム、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン、アトルバスタチンカルシウム水和物、EPA製剤、レボチロキシナトリウム水和物、フェキソフェナジン塩酸塩、ファモチジン、BP製剤、トラネキサム酸製剤、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物

【現 症】 HDS-R：22 (遅延再生0/6)、年齢：正答、指模倣：キツネ〇、ハト×

頭部MRI (図1、2：次頁参照)：VSRAD 2.76 (高度海馬萎縮)、深部白質病変軽度、微小出血なし。

SPECT脳血流検査：両側後部帯状回・楔前部の高度血流低下 (図3：次頁参照)。

【処 方】 ガラントミン臭化水素酸塩 (4mg 2T分2朝/夕)、抑肝散加陳皮半夏 (3.75gタ1回)、レンボレキサント 5mg (眠前)、活性生菌製剤 (ビフィズス菌、酪酸菌)、フロセミド、アトルバスタチンカルシウム水和物、イコサペント酸エチル、レボチロキシナトリウム水和物、BP製剤
〈減 薬〉

バルプロ酸ナトリウム、トリアゾラム、アムロジピンベシル酸塩、テルミサルタン、フェキソフェナジン塩酸塩、ファモチジン。特にトリアゾラムを中止し抑肝散加陳皮半

夏(3.75gタ1回)、レンボレキサントを新たに投薬。

【経過(図4)】

D30 睡眠安定。機嫌が良くなった。食思不振、嘔気あり。
「処方」人參養榮湯(7.5g分2朝/昼)追加。嘔吐など消

図1 初診時MRI coronal image

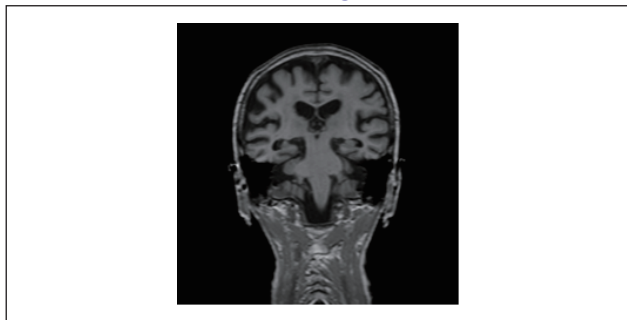


図2 初診時VSRAD(海馬・海馬傍回・扁桃萎縮度)

(1) VOI内萎縮度: Severity of VOI atrophy (VOI内の0を超えるZスコアの平均) **2.76**

【解説】 関心領域内の萎縮の強さを表す指標です。

(参考) 0~1... 関心領域内の萎縮はほとんど見られない

1~2... 関心領域内の萎縮がやや見られる

2~3... 関心領域内の萎縮がかなり見られる

3~ ... 関心領域内の萎縮が強い

図3 初診時 脳血流シンチ

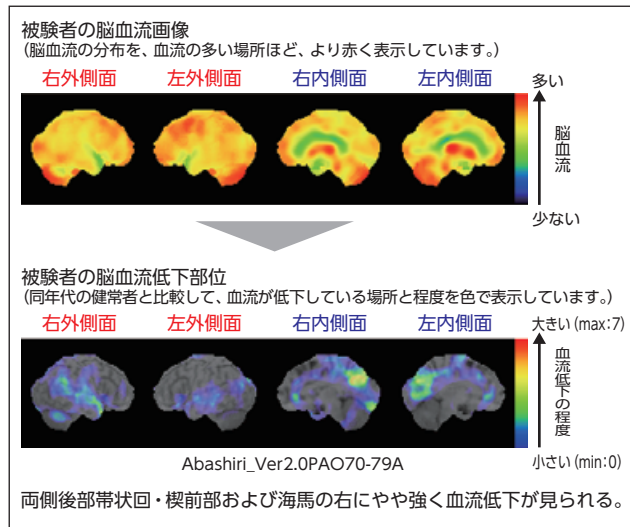
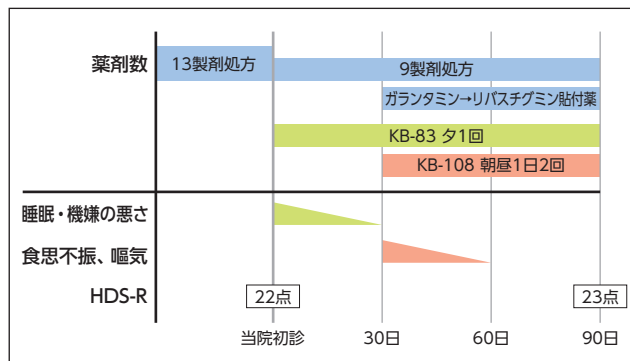


図4 経過 - 症例1 82歳 女性、アルツハイマー病(AD) -



化器症状を考慮しガラントミン臭化水素酸塩内服を
リバスチグミン貼付薬(4.5mg)に変更。

D60 易怒性顕著に改善。人參養榮湯“食欲出てきた、こ
の漢方薬いいわ!”

D90 中核症状改善、BPSD改善、HDS-R: 23(遅延再生
3/6)、年齢: 正答、指模倣: キツネ○、ハト○。
以降、認知機能改善、介助者との関係性も円滑にな
りADL改善・維持。

* Polypharmacy対策、抑肝散加陳皮半夏、人參養榮湯、
抗認知症薬、活性生菌製剤が奏効したと考えられ、認
知機能、ADLいずれも改善された。

症例2

88歳 女性。病名: アルツハイマー病(AD)

【主 訴】 食思不振、短期記憶障害、実行機能障害、見当
識障害、閉じこもり、冷蔵庫管理できず、活動性低下、入
眠障害、中途覚醒、2型糖尿病、慢性便秘症、IADLは部
分介助。

【現 症】 HDS-R: 17(遅延再生2/6)、年齢: 誤答、指
模倣: キツネ×、ハト×

頭部MRI(図5、6): VSRAD 3.55(高度海馬萎縮)、前
頭側頭葉に強い萎縮、深部白質病変軽度、微小出血なし。

SPECT脳血流検査(図7): 両側側頭葉、後部帯状回・
楔前部および両側海馬の血流低下が見られる。

【処 方】 ドネペジル塩酸塩(3mg)、抑肝散加陳皮半夏
(3.75gタ1回)、人參養榮湯(3.75g朝1回)、活性生菌製剤
(ビフィズス菌、酪酸菌)

図5 初診時MRI coronal image

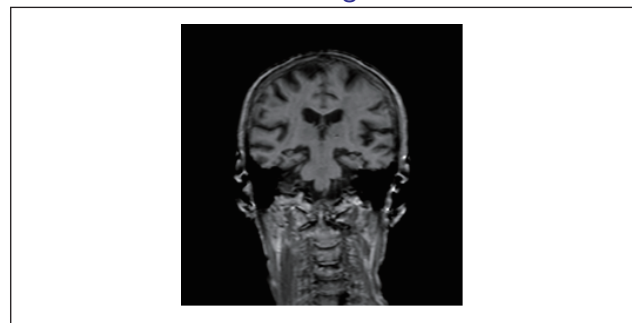


図6 初診時VSRAD(海馬・海馬傍回・扁桃萎縮度)

(1) VOI内萎縮度: Severity of VOI atrophy (VOI内の0を超えるZスコアの平均) **3.55**

【解説】 関心領域内の萎縮の強さを表す指標です。

(参考) 0~1... 関心領域内の萎縮はほとんど見られない

1~2... 関心領域内の萎縮がやや見られる

2~3... 関心領域内の萎縮がかなり見られる

3~ ... 関心領域内の萎縮が強い

【経過(図8)】

D60 HDS-R：20(遅延再生3/6)、年齢：誤答、指模倣：キツネ○、ハト○

食欲増進、活気向上が維持されている。

* 画像所見にて脳萎縮・海馬萎縮VSRAD 3.55なるも認知機能障害は軽度であった。抑肝散加陳皮半夏、人參養榮湯、抗認知症薬により認知機能、ADLいずれも改善された。

図7 初診時 脳血流シンチ

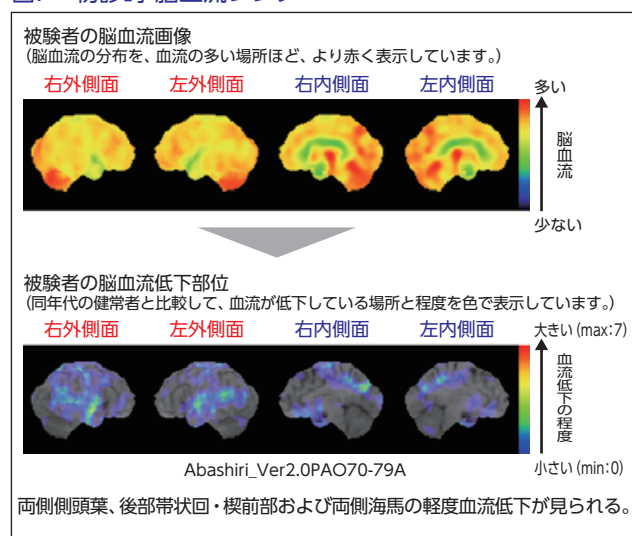
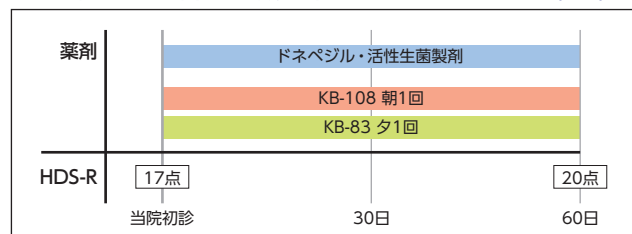


図8 経過 - 症例2 88歳 女性、アルツハイマー病(AD) -



症例3

79歳 女性。病名：混合型認知症(血管性認知症(VD)／アルツハイマー病(AD))

【主 訴】 ボーッとすること多い、短期記憶障害、実行機能障害なし、食思不振、活気低下、ADL支障なし。

【家庭医診断】 腰痛症、骨粗鬆症、高血圧症、慢性心不全、脂質異常症、高尿酸血症、胃潰瘍、便秘症。右多発脳動脈瘤開頭術後・頭蓋内外血管吻合術。

Polypharmacy；13製剤処方

アスピリン、プレガバリン、エルデカルシトール、バゼドキシフェン酢酸塩、イルベサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ビソプロロールフマル酸塩、トラセミド、フルバスタチンナトリウム、フェブキソスタット、エソメプラゾール

ルマグネシウム水和物、ピコスルファートナトリウム水和物

HDS-R：21(遅延再生1/6)、年齢：誤答、指模倣：キツネ○、ハト×

頭部MRI(図9、10)：VSRAD 3.29 開頭術後変化+

SPECT脳血流検査(図11)：両側後部帯状回・楔前部、両側海馬の血流低下。

【処 方】 ガランタミン臭化水素酸塩(4mg2T 分2 朝/夕)、人參養榮湯(3.75朝1回)、症例1と同様に“この薬とてもいい”、シロスタゾール、活性生菌製剤(ビフィズス菌、酪酸菌)、トラセミド、アトルバスタチンカルシウム水和物、エルデカルシトール、バゼドキシフェン酢酸塩

〈減 薬〉

アスピリン、プレガバリン、イルベサルタン、アムロジピンベシル酸塩、ビソプロロールフマル酸塩、フェブキソ

図9 初診時MRI coronal image

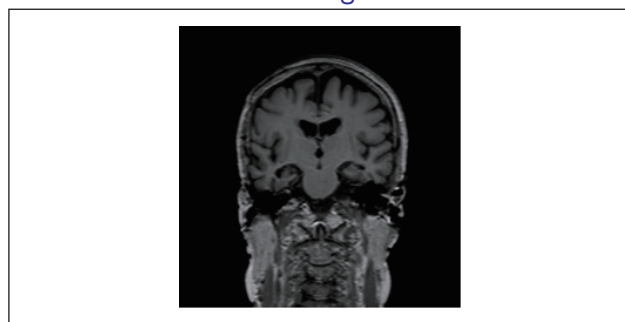


図10 初診時VSRAD(海馬・海馬傍回・扁桃萎縮度)

(1) VOI内萎縮度：Severity of VOI atrophy (VOI内の0を超えるZスコアの平均) **3.29**

【解説】 関心領域内の萎縮の強さを表す指標です。

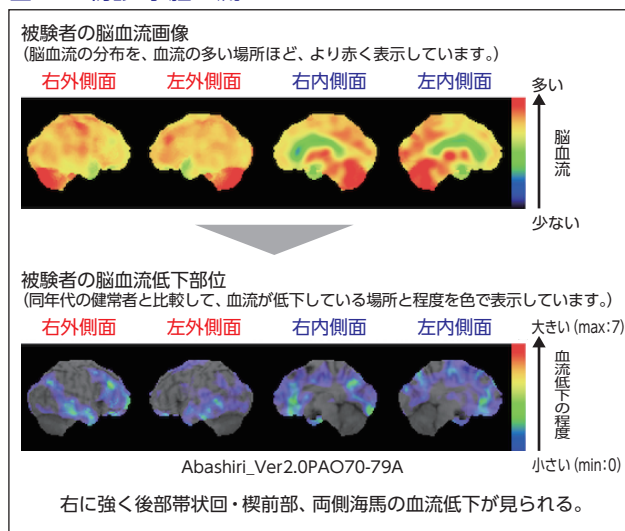
(参考) 0～1... 関心領域内の萎縮はほとんど見られない

1～2... 関心領域内の萎縮がやや見られる

2～3... 関心領域内の萎縮がかなり見られる

3～ ... 関心領域内の萎縮が強い

図11 初診時 脳血流シンチ



スタット、エソメプラゾールマグネシウム水和物、ピコスルファートナトリウム水和物

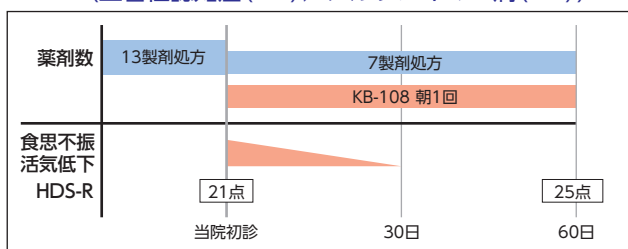
【経過(図12)】

D30 食欲回復 活気向上

D60 HDS-R：25(遅延再生4/6)、年齢：正答、指模倣：キツネ〇、ハト×

* 当院治療と同時に家庭医減薬の協力も得て、認知機能改善、疼痛緩和、活気が改善された。

図12 経過－症例3 79歳 女性、混合型認知症(血管性認知症(VD)／アルツハイマー病(AD))－



なお、今回報告した症例のいずれにおいても薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。

考 察

超少子化・高齢化は本邦における喫緊の課題であることは改めて言うに及びません。医療従事者といえども公私共にその渦中にあり、真摯に向き合わなければなりません。しかし、診療の現場で医師は感情と情熱を持つことが客観性を失い「科学としての決定に影響がでる」と捉えられがちで、常に当事者性を拭い去る心構えを持ちます。そこで参照されるのが“根拠に基づく医療[EBM Evidence Based Medicine]”です。質の高い医療を実践する上においては必須と考えられます。

日々高齢者・認知症を診る上においては、多病であって

も「EBM」、「知識・経験」および「患者の価値観」を総合的に瞬時に判断することが要求されます。しかし、要となる「EBM」は確率論に拠る一般論であり、実臨床では様々なケースに必ずしもあてはまらないことを経験します。また、多岐にわたる領域でEBMに基づき(確固たる)処方なされることにより、必然的に多剤服薬に陥ります。加齢により生じる薬物感受性の増大が薬物有害事象のリスクを助長するだけではなく、視・聴覚機能障害等による服薬管理能力の低下。この点も残薬問題として医療経済面に大きく影響している現状があります。

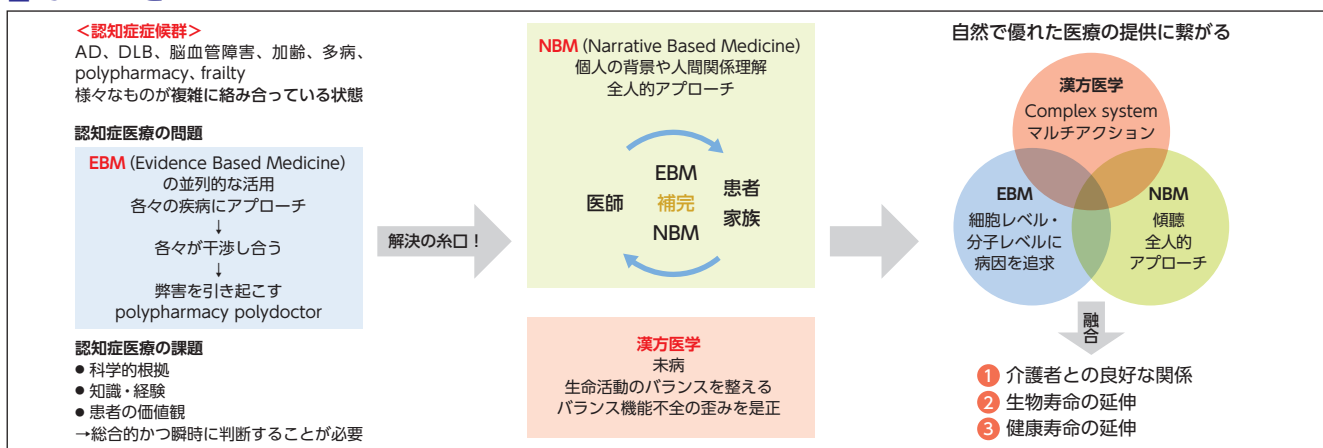
そのような折、注目すべきは「NBM: Narrative Based Medicine」という概念です(図13)。NBMは1998年英国のGreenhalgh Tらにより提唱され¹⁾、EBMが「科学性」を強調しすぎることに補完として注目されています。「物語と対話に基づく(傾聴する)医療」として両者が医療における車の両輪と解釈されます。疾病のみならず、個人の背景や人間関係を理解し、患者の病状に全人的(身体・精神・心理・社会)にアプローチするという考えです。

診療所・病院において、患者の語り(物語narrative)は病い(illness)として受診の直後から発生します。医療従事者は受付の時点からその語りに傾聴し、診療に導かれ疾病(disease)としての確定が得られます。

“Polypharmacy”その出自は「EBM」の並列的な利用にあり、各々の専門医が「NBM」の概念を全く持たず「EBM」を優先すれば多病に晒される高齢者に対して薬剤起因性老年症候群を惹起してしまいます。あろうことか、“老化自体に投薬が当たり前になされたりする現実”もあります。“変わらないですね!”“変わりありません”という半強制的なやり取りのものと投薬も日常茶飯です。

認知機能障害を診る上において、かかる“Polypharmacy”に悩まされることがあまりに多い。そこで筆者が注目したのは漢方薬です。漢方医学(Kampo medicine)は“人を

図13 EBMとNBM



一つの生命体と捉え「生命活動のバランスを整えること」を目的とする」とされています。

細胞レベル・分子レベルに病因を追求する西洋医学と、(多彩な生薬から構成される複雑系に基づく)漢方薬との併用が各々の得手不得手を補完し、「NBM；物語と対話に基づく(傾聴する)医療」の観点からも、自然で優れた医療の提供につながると考えます。

日本老年医学会は高齢者に「フレイル」という概念を提唱しています。加齢により環境に対する身体、精神・心理および社会的機能が脆弱化した状態と解釈されます。一方、Kampo medicineにおいては「未病」という概念があり、まさに「フレイル」と同義的な解釈です。「フレイル」に対する“Polypharmacy”の横行を目の当たりにする時、高齢者の脆弱性に起因する「バランス機能不全/歪み」を、わが国で発展を遂げるKampo medicineが、様々な患者の「物語に基づいた多病」においてとても有用であると考えます。

今回供覧した症例の中から、まず人參養栄湯は12生薬から構成されます。認知症患者の食欲不振にも使用される^{2,3)} 気血両虚を補いうる補剤であり、様々な研究に基づき身体的・精神的フレイルの良い適応とされています⁴⁾。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に制吐作用のある半夏、ヘスペリジンやノビレチンを含有する陳皮を加えたものであり抗不安作用、抗うつ作用を有し、加齢により衰える眠る力をつける効果が期待されます。認知症のBPSDに対し抑肝散のエビデンスは高まりつつありますが、食欲増進作用を示すグレリン分泌を促進するヘスペリジンや、アミロイドβ蓄積抑制、コリン作動性神経の変性抑制作用を有するノビレチンを含有する抑肝散加陳皮半夏はさらなる有用性が期待されています⁵⁾。筆者は、夜間の強い不穏行動・レム睡眠行動障害などのBPSDに対し、同薬の1回2.5g夕食時では作用に弱さを多く経験したため、1回2.5g 2包(5g)を推奨することが頻回にありました。そこで1回3.75g細粒の1包化は適量の効果が期待できることのみならず、高齢者における服薬の簡素化の上でも有効性を実感します。

ここで、臨床の現場で頻回に用いることのある漢方エキス製剤の副作用について、特に人參養栄湯、抑肝散加陳皮半夏併用に際して、いずれも甘草を構成成分に有することからグリチルリチンによる偽性アルドステロン症、これに基づく低カリウム血症に適時血液検査により十分な注意が必要です。第31回和漢医薬学会では低カリウム血症の発症率は抑肝散25.1%に対し陳皮半夏が加わった場合11.9%と報告されています。さらに人參養栄湯を加えることによる甘草の増量により頻回な血液検査による血清カリウム値の確認が必要です。血清K値が2.5mEq/Lまで低

下すると脱力、弛緩性麻痺が現れるとされており、2.0mEq/L以下では心室細動、横紋筋融解などが生じ、ついで深部腱反射消失、昏睡に至る可能性が生じることに留意が必要です。

おわりに

認知症診療においては高率に「フレイル」「サルコペニア」を伴います。その中核症状に西洋薬、高齢者に不足しがちなビタミン、ミネラルなどのサプリメント、脳腸相関の観点から活性生菌製剤を用いた細菌叢の是正、さらに多病に晒される病理において漢方薬による「バランス機能不全」の補正がなされ、BPSDならびに中核症状にも奏効することが示唆されました。

漢方医学的に気血両虚・陰陽両虚を補いうる人參養栄湯(十全大補湯より応用範囲の広いと分析される)⁶⁾・抑肝散加陳皮半夏の併用により極めて優れた結果が得られたので報告しました。

今後の認知症・認知症予備群(MCI)のADL維持獲得のみならず介護者との良好な関係性の構築に有用であることが示唆されました。

筆者の様々な治療経験より、特に高齢者の『もの忘れ外来』では、場面場面での“患者の語りNBM”を資源として活かさなければならないことに気づかされるとともに、多病に晒される高齢者に和漢生薬を併用することにより、より質の高い優れた治療効果が獲得されることを経験しました。

今日、高齢化が進む日本国民の年齢中央値は約48.4歳で、世界でもっとも高齢化が進んだ国です。一方、中国、アメリカは約10歳下で各々38.4歳、38.3歳とされます⁷⁾。今後、本邦における西洋医学・漢方医学の併用に関する知見の充実が、高齢者医療を追隨する他邦への道標の一助となりうると考えます。

【参考文献】

- 1) Greenhalgh T et al.: Narrative Based Medicine-Dialogue and discourse in clinical practice. BMJ Books, 1998
- 2) 岡本 瞬: 認知症患者の食欲不振に人參養栄湯とリバスチグミンの併用が有用であった4症例. phil漢方 82: 16-18, 2021
- 3) Kazunori O et al.: Journal of Alzheimer's Disease Reports 7107-7117, 2023
- 4) 鮫島奈々美 ほか: 漢方薬を用いたフレイルの予防・改善—人參養栄湯の可能性. 新薬と臨床 67: 447-455, 2018
- 5) 眞鍋雄太 ほか: 認知症の行動・心理症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性の検討. 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016
- 6) 高山宏世: 漢方常用処方解説[改訂版] 第3版, 2019
- 7) 国際通貨基金
<https://www.imf.org/ja/News/Articles/2020/02/10/na021020-japan-demographic-shift-opens-door-to-reforms>

認知症性疾患診療における 「患（患者）介（介護者）同服」

神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医科学分野
認知症・高齢者総合内科（神奈川県） 眞鍋 雄太

認知症に伴う心理・行動障害（BPSD）の治療において、抑肝散加陳皮半夏を中心とした漢方治療が広く応用されており、その有用性を実感することは多い。一方、被介護者である患者と介護者はいわば「合わせ鏡」の関係にあり、それぞれの症状や心理状態が双方に影響しあい、相応した反応が両者の行動面に表出されることから、小児領域における「母子同服」のように被介護者だけでなく、介護者にも介護に伴う諸症状の緩和を目的に同じ薬剤による治療を行うことがある。そこで、「患（患者）介（介護者）同服」を行った症例を抽出し、認知症性疾患診療における抑肝散加陳皮半夏の可能性について考察した。

Keywords 認知症に伴う心理・行動障害（BPSD）、母子同服、抑肝散加陳皮半夏、REM睡眠行動障害

はじめに

「認知症に伴う心理・行動障害（behavioral and psychological symptoms with dementia：BPSD）の治療において、D₂受容体遮断薬よりもコリンエステラーゼ阻害剤（ChEIs）を用いた方が合理的な選択である」としたMcKeithらの報告は¹⁾、BPSDの治療にコペルニクス的転回をもたらすことになった¹⁾。2001年を境に、抗精神病薬を中心としたBPSD治療はChEIsを主体とする治療内容ヘシフトし、今では漢方製剤にまで治療の選択肢を広げている。

実際、易刺激性あるいは易怒性が亢進している患者や、幻視およびこれに関連した妄想性誤認、誤認妄想を伴うケース、REM睡眠行動障害を含む睡眠障害に対して抑肝散加陳皮半夏を投与する機会が多い²⁾。さらにこうしたケースでは、小児科領域における「母子同服」のように³⁾、患者の受診に付き添う介護者に対しても、介護に伴う諸症状の緩和および被介護者の伴うBPSDのコントロールを目的に同剤を処方することがある。

本稿では、過去に経験した「患（患者）介（介護者）同服」症例を診療録より抽出し、認知症性疾患診療における漢方診療を考察してみたい。

症例1 71歳 女性

【主 訴】 易刺激性の亢進

【既往歴】 #1. 高血圧症、#2. 急性虫垂炎

【現病歴】 X-2年、著者の外来にて夫がレビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）と診断された。認知機能障害として、全般性注意やセット変換の低下等の遂行機能障害および視空間認知機能障害といったレビー病理関連疾患に特異的な認知機能障害に加え、アルツハイマー病理関連症状として記憶のドメインの低下を認め、X年からはBPSDとして易怒性の亢進も伴い始めた。一方介護者である患者は、同じことを聞かれることに辟易としており、「さっき言ったでしょう。同じことを何回聞くの」など、強い口調で応答するため夫が反応し、より一層易怒的になるといった負の連鎖を認めるようになった。夫の易怒性の亢進に対して、X年より抑肝散加陳皮半夏7.5g/日（分2）を投与開始し、次第に症状が緩和。これを見て、介護者も自身の易刺激性の緩和を望み、同剤の内服を希望した。4週間後の再診時には、理由を認識できないイラつきはなくなったとのことであった。現在、患者自身の易刺激性が緩和したこともあり、夫のBPSDも終息を維持している。

症例2 79歳 女性

【主 訴】 易刺激性の亢進

【既往歴】 #1. 子宮筋腫、#2. 乳癌術後

【現病歴】 X年、著者の外来にて夫がアルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）に伴う軽度認知障害と診断された。MMSE：25点であり、主たる認知機能障害は記憶のドメインに認めるが、BPSDとして易怒性の亢進を

伴っていた。後者に対して抑肝散加陳皮半夏7.5g/日(分2)を処方し、易怒性の亢進は緩和を認めた。数ヵ月後、受診に同席した娘が、夫(娘からすると父親)のBPSDが再燃傾向にあると訴えた。その要因として、最近、患者が些細なことで感情的になり夫と言い争いをし、それ故か、夫も易怒的になってきたとのことであった。なお、夫以外の家族に対して、喧嘩腰で対応することが多くなったとのことで、患者自身もそのことを自覚していた。患者の希望もあり同剤7.5g/日(分2)を処方したところ、4週後の再診時の段階で、娘より症状の緩和が報告され、患者自身もイライラしなくなったとの自覚を言明した。さらに、患者の易刺激性が緩和したこと、夫との口論もなくなり、これに誘導された易怒性の亢進も再度の終息が得られたとのことであった。

症例3 66歳 女性

【主 訴】 寝つきが悪い

【既往歴】 #1. 高脂血症

【現病歴】 X年、著者の外来において、夫がレビー小体病に伴うREM睡眠行動障害(REM sleep behavioral disorder: RBD)と診断された。中途覚醒時の異常行動はクロナゼパム0.5mg/日投与で緩和したが、寝言は残存。補完治療として抑肝散加陳皮半夏7.5g/日(分2)の併用を開始した。患者は、数年前より夫のRBDに関連する夜間就眠中の夢の行動化や中途覚醒時の異常行動が気になり、入眠困難を自覚。かかりつけ医で非ベンゾジアゼピン系睡眠導入剤を処方され内服した際、夫の中途覚醒時の異常行動に気付けなかった経験から、睡眠導入剤内服には忌避感があった。抑肝散加陳皮半夏の睡眠への作用を期待して、患者も同剤7.5g/日(分2)を内服することになった。4週後の再診時、患者は入眠困難の改善を報告し、内服加療による満足度はVisual Analog Scale: 3/10ということであった。

なお、提示した3症例において、薬剤に起因する低カリウム血症等の有害事象は認められなかった。

考 察

狭義の「母子同服」とは、患児の治療を目的に母親にも同じ漢方製剤を処方することであり、広義のそれは、母親の治療を主たる目的として患児にも同じ漢方製剤を処方する漢方治療における手技である。AD患者の介護者では、介護生活から生じる精神的ストレスを故に、易刺激性の亢進をしばしば認める。認知症患者と介護者は合わせ鏡の関係にあり、介護者のイライラは、表情や口調、態度を通じて被介護者に伝わり、BPSDの誘発要因、増悪要因となる。いち早く対応方法を習得し、こうした負のスパイラルから脱却できる介護者もいるが、介護生活の期間が比較的長く、疾患理解の深化が得られていない介護者では上述した負の連鎖を認めやすく、介護者の物理的環境要因および性格要因次第では、このような状況が遷延する傾向にある。こうしたケースの中には、提示した症例のように「母子同服」に倣った「患介同服」が奏効し、認知症患者罹患患者に伴うBPSDだけでなく介護者の易刺激性も緩和させ、双方向性に介護環境を改善させることがある。特に、症例1および2では、介護者の易刺激性の緩和が、最終的に認知症患者罹患患者のBPSDコントロールにも寄与していることが見て取れ、狭義の「母子同服」に相当する「患介同服」の良い例と言えるのではないだろうか。

抑肝散加陳皮半夏の構成生薬である釣藤鈎および陳皮は、前者にガイソチジンメチルエーテル、後者にヘスペリジンを含み、これらはセロトニン系神経に作用することで抗不安作用や抗うつ効果を示す。こうしたセロトニン系神経への作用が介護者の心理行動面の症状を改善させたことで、被介護者の怒りを誘引する因子が一つ除去され、結果として双方向性に両者の症状の緩和が得られたものと考えられる。

また、同剤は睡眠潜時の短縮と総睡眠時間の延長をもたらす作用、Sleep Stage 2を増加させる作用を有することから⁴⁾、入眠障害のみならずRBDに対しても有用性を示す知見がある⁵⁾。症例3がまさにこれに該当し、患者の夫のRBDおよび患者自身の入眠障害にも有用性を示している。なお、本症例は、広義の「母子同服」に相当する「患介同服」と位置付けられるのではないだろうか。

提示した症例以外にも、診療録上、3組の「患介同服」症例が確認された。2例は被介護者が父親(皮質基底核変性症)および母親(レビー小体型認知症)で、介護者はともに娘という関係性。1例は被介護者が妻(アルツハイマー型認知症)で、介護者は夫という関係性である。父-娘のケースのうち前者は「患介同服」が有用であり相応の症状の改善が得られているが、後者は被介護者の幻覚および異常行動は緩和したもの、娘の易刺激性は改善が得られなかった。介護者が夫のケースでは、残念ながら抑肝散加陳皮半夏では、双方の症状の改善は得られていなかった。「患介同服」が有用性を示す要因として、被介護者の原因疾患やBPSDの種類、介護者の患者との関係性、双方の性別、介護環境などが存在するのかもしれない。

結 語

被介護者と介護者は合わせ鏡の関係にある。それぞれの症状や心理状態が双方に影響し合い、相応した反応が両者の行動面に表出される。一方の症状の改善を得るには、他方の症状の改善も得る必要があることを動機とする「母子同服」は、子と母の関係に類似した被介護者と介護者の間でも成り立つ可能性がある。認知症性疾患のBPSD治療では、「患介同服」という目で治療戦略を立てることも重要と言えるのではないだろうか。既存、新規を問わず、こうした観点から症例を蓄積し、その可能性を検討してゆきたい。

【参考文献】

- 1) McKeith IG, et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89: 88-100, 2001
- 2) 眞鍋雄太 ほか: 認知症の行動・心理症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性の検討. *老年精神医学雑誌* 27: 438-447, 2016
- 3) 西村 甲 ほか: 母子同服. *小児科診療* 67: 1514-1518, 2004
- 4) Yuta Manabe.: A Preliminary Trial in the Efficacy of Yokukansan-kachimpihange on REM Sleep Behavior Disorder in Dementia With Lewy Bodies. *Front Nutr.* 2020; 7:119 doi: 10.3389/fnut.2020.00119.
- 5) Aizawa R, Kanbayashi T, Saito Y, et al. Effects of Yoku-kan-san-ka-chimpi-hange on the sleep of normal healthy adult subjects. *Psychiatry Clin Neurosci* 56: 303-304, 2002

老年期の精神症状に対する漢方治療

医療法人康生会（社団）つつじメンタルホスピタル（群馬県） 加藤 隆

高齢者人口の増加に伴い老年期の精神症状に対する漢方薬の有効性が注目され、認知症に対して有効な漢方薬として加味帰脾湯、抑肝散や抑肝散加陳皮半夏、当帰芍薬散、五苓散などが報告されている。加味帰脾湯は古来よりもの忘れに用いられてきた歴史があるが、認知症に伴うBPSDのみならず、認知機能低下がさほど強くない妄想性障害においても気血両虚が認められる症例に著効することがある。本稿では加味帰脾湯が有効と考えられた2症例を供覧し、老年期の精神症状に対する漢方治療について考察した。

Keywords 加味帰脾湯、老年期精神障害、BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)

はじめに

本邦における高齢者人口の増加に伴い、認知症疾患をはじめとする老年期の精神障害が急増している。もの忘れや失語・失行・失認などの中核症状に加えて、その周辺症状とされる行動・心理症状(BPSD: Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)に、あるいは老年期特有の精神障害に対する漢方薬の有効性が改めて注目を集めている。当院では認知症のBPSDに限らず老年期の精神障害に対しても漢方治療を行っており、加味帰脾湯が有効と考えられた症例を経験したため報告する。なおプライバシー保護の観点から患者の背景については特定を避ける目的で若干の変更を加えている。

症例1 79歳 女性 アルツハイマー型認知症に伴うBPSD(ホーディング)(図1)

【主 訴】 家族に同じことを繰り返し尋ねる

【初診時・検査所見】 X-1年頃から家族に同じことを尋ねるようになり、X年に家族に連れられて当院を初診した。頭部CT上頭頂葉の両側対称性萎縮を認めるものの粗大病変は認めず、海馬の萎縮は中等度であった。神経心理検査にてMMSE=20点であるものの、レイオストリッチの複雑図形模写は即時および遅延再生が同年代と比較して約2標準偏差の低下を示し空間構成能力の低下が示唆された。アルツハイマー型認知症の診断でリバスタグミンテープを主剤として外来での薬物調整を開始した。

【経 過】 家族に同じことを繰り返し尋ねることは相変わらずだったが、徐々に頑固な思考・行動様式が目立ち始め、また家族に些末に扱われることから些細なきっかけで

の易怒性が亢進し、外来で抑肝散を開始したものの症状は変わらず推移していた。X+1年時に施設へ入所後は施設職員の付き添いで1ヵ月に1回の頻度で受診していたが、頑固さと易怒性は変わらず徐々に1日をとおしてのイライラが目立つようになった。また以前より強迫性収集症(ホーディング)が見られ自室には必要以上のトイレトペーパーが山積みとなり、迷惑行為と捉えられて施設での適応が危ぶまれていた。本人は顔面紅潮とほてりを訴えることが多く、また食事摂取量の低下から採血上Hb=8.5g/dLの貧血を認め、X+3年時に抑肝散をクラシエ加味帰脾湯エキス細粒7.5g/日に切り替えた。診察場面での不機嫌な感じに変化はなかったが施設職員にはすこぶる評価が高く、促しですんなり食事をとるようになり、入浴介助に怒って叩いたりするようなこともなくなったとのことであった。何より収集していたトイレトペーパーの数が減少し、施設・家族ともにほっとしていた様子であった。現在も施設に入所しながら当院外来通院中である。

【考 察】 初診時より空間構成能力は低下しており、手指構成(逆キツネおよびハトの模倣)は経過中一貫して障害されていた。記銘力の低下および注意の障害、進行性の認知機能低下からアルツハイマー型認知症と診断し、社会場

図1 症例1 79歳 女性

X年	X+1年	X+3年	現在
初診	施設入所	Hb=8.5g/dL	Hb=10.4g/dL
抑肝散		クラシエ加味帰脾湯エキス細粒 7.5g/日	
リバスタグミンテープ			
			食事摂取量

面での問題行動(主にホーディング)はアルツハイマー型認知症に伴うBPSDとして薬物調整を行ってきた。自律神経症状と貧血を認め、また抑肝散では効果が不十分であったことから加味帰脾湯に切り替えた。現在はリバスチグミンテープと加味帰脾湯のみで経過観察を行っており、Hb=10.4g/dLまで上昇し施設での適応もますます良好である。

症例2 82歳 女性 妄想性障害 (遅発性パラフレニー) (図2)

【主 訴】 隣人が毒を撒く

【既往歴】 糖尿病(初診時HbA1c=8.2%)

【初診時・検査所見】 Y年時に隣人の特定男性が毒を撒く、水に毒を入れる、超音波で嫌がらせをする、などの幻聴に基づく被害関係妄想、幻味・幻臭に基づく被害妄想を訴え夫に連れられて当院を初診した。初診時のMMSE=27点、logical memoryやトレイルメーカー、レイオストリッチの複雑図形模写にも成績低下はみられなかった。

【経 過】 神経心理検査結果および頭部CT所見から変性疾患による認知症は否定的であり、訴えの内容から遅発性パラフレニーの診断で外来通院を開始した。初診時まで未治療の糖尿病を認めたため(HbA1c=8.2%)、ペロスピロン塩酸塩水和物 2mg/日から薬物調整を開始した。幻聴と幻味は若干軽快したものの隣人への被害関係妄想に変化はなく、時折みられる急激な状態悪化のためこれまでに3回の入院歴がある。状態悪化は「毒が入っているから」と食事を拒否しはじめ服薬も拒否し、徐々に日中耳を押さえながらの独語が激しくなり、垂混迷状態を呈して入院とな

ることが多い。Y+6年7月に入院時は、羸瘦著しくまた拒食のため1ヵ月以上点滴のみで栄養を維持していた。8月下旬に舌下錠としてアセナピンマレイン酸塩 5mg/日に切り替えたところすぐに過鎮静をきたし流涎と姿勢維持困難を呈したため、2日~3日おきと服薬の間隔を延ばし現在は月曜日と木曜日の週2日服用をしている。9月中旬頃からは徐々に自力で食事を2割程度摂取するようになったがムラは大きく、相変わらず食べない日には水分すら口にしないことも多かった。アセナピンマレイン酸塩の週2回服用では精神症状は抑えきれず、逆に週3回服用すると過鎮静になるため、バルプロ酸ナトリウムやラコサミド、抑肝散などを追加で服用したが、いずれも無効であった。10月にはHb=8.0g/dLまで低下し、また発汗を伴う自律神経症状の悪化を認めたため、クラシエ加味帰脾湯エキス細粒7.5g/日を開始したところ徐々に安定して経口摂取が可能となり、一時7.3g/dLまで低下したHbも徐々に増加し現在は9.7g/dLで栄養状態も改善しつつある。

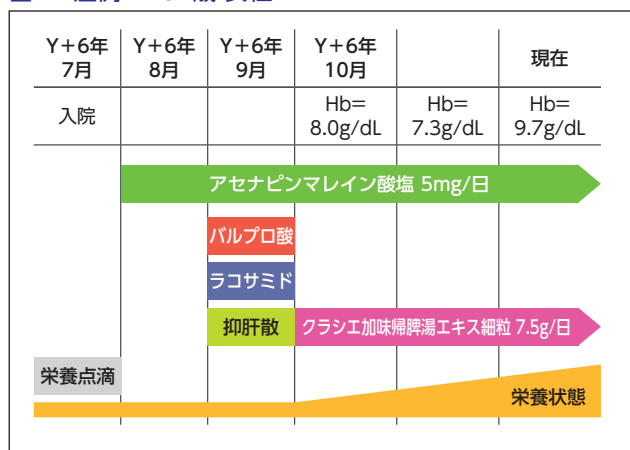
【考 察】 認知機能低下は認めず、また幻味・幻臭に基づく被害妄想から食事摂取の低下を繰り返し、全身状態の悪化を認める妄想性障害の1例である。統合失調症とは異なり人格水準の低下は比較的軽度であり、また妄想の出現様式から遅発性パラフレニーと診断される。一般に高齢者に対する向精神薬の使用は慎重に行われるべきであるがそれでもこのケースのように過鎮静をきたす場合が多々みられる。併用薬としての加味帰脾湯が過鎮静をきたさずに精神症状を緩和した例と考えられる。

考 察

漢方薬は自然界に存在する植物や動物、鉱物などの生薬を組み合わせで作られた薬であり、複数の生薬を組み合わせることで、単一の生薬では得られない効果を発揮するものとされる。世の流れとしてのポリファーマシー忌避と真っ向から対立するようにも思えるが、単一のドグマを優先する西洋文明と、実証的に用いたのち理論は後付けが多い東洋文明のせめぎ合いのようにも思える。どちらが正しいのかは歴史の検証に任せるとして、患者さんにベネフィットがもたらされる手技について知っておくことは有用であろう。

認知症に関する先行研究からは、加味帰脾湯に加えて抑

図2 症例2 82歳 女性



肝散や抑肝散加陳皮半夏、当帰芍薬散、五苓散などが記憶障害そのもの、あるいはBPSDの改善に効果があるとされている。なかでも最もなじみが深く、基礎的研究が進んでいるものは抑肝散であろう。その臨床的な効果については不眠やレストレスレッグス症候群¹⁾、レム睡眠行動障害²⁾、薬物誘発性の遅発性ジスキネジア³⁾などを改善し、まさに高齢者にうってつけの薬剤として広く使われている漢方薬ではあるが、抑肝散に含まれる釣藤鈎がその効果のもとであるとの興味深い報告がある。釣藤鈎の主成分のうち hirsutine および rhynchophylla とよばれるアルカロイドが、神経炎症を防ぐことによる神経保護作用をもち⁴⁾、アミロイドβの凝集および線維化そのものを防ぐ可能性⁵⁾も示唆されている。もしこの効果が明らかにされれば、昨今話題のレカネマブをはじめとするアルツハイマー型認知症疾患修飾薬の効能を、一部とはいえ以前から実現していることになり、実臨床で感じられる効果を基礎的研究が後追いつける形が実に東洋医学的であるし、またこのような検証も宜なるかなとの思いを強くする。

本稿で紹介した加味帰脾湯と帰脾湯・人参養栄湯は遠志(オンジ)という成分を共通に有し、抑肝散同様古来よりもの忘れそのものに用いられてきた歴史を持つ。イトヒメハギの根から精製され、古くは神農本草経にその「不忘」に関する叙述がある。実臨床でこれら3剤が認知症の中核症状そのものに効く印象は残念ながら私自身にはないが、このうち人参養栄湯は意欲低下とアパシーが前景の高齢者に、食欲増進の目的で処方することが多々ある。また帰脾湯は心脾両虚といわれる、疲れやすく食欲がふるわず、動悸や不眠・健忘を訴える患者に使用する。加味帰脾湯は帰脾湯に柴胡と山梔子(クチナシの果実)を加えたもので、肝火旺といわれるのばせやほてり、イライラなどの自律神経症状に効果があるとされる。本稿でも紹介したように、認知症

に伴うBPSDのみならず、認知機能低下がさほど強くない妄想性障害においても、気血両虚といわれる、自律神経が著しく亢進しイライラなどの精神症状が目立ち、かつ貧血が認められる症例には著効することがある。

なお、今回報告した2症例において、薬剤に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

結 語

認知症に伴うBPSDと老年期における妄想性障害に加味帰脾湯が奏効した2例を紹介した。両症例とも環境の調整だけでは対応しきれず抗精神病薬の使用を検討するほどの精神症状を呈していたが、加味帰脾湯の服用が社会適応の改善に寄与していた。高齢者に適度の鎮静をもたらすために漢方治療として抑肝散を使用することが多いが、貧血と自律神経症状が目立つ場合には治療の選択として加味帰脾湯を念頭に置くことも必要と考えられた。

【参考文献】

- 1) Shinno H, et al.: Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 34: 252-253, 2010
- 2) Shinno H, et al.: Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 1749-1751, 2008
- 3) Miyaoka T, et al.: Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32: 761-764, 2008
- 4) Jung HY, et al.: Hirsutine, an indole alkaloid of *Uncaria rhynchophylla*, inhibits inflammation-mediated neurotoxicity and microglial activation. *Mol Med Rep* 7: 154-158, 2013
- 5) Zeng P, et al.: The Main Alkaloids in *Uncaria rhynchophylla* and Their Anti-Alzheimer's Disease Mechanism Determined by a Network Pharmacology Approach. *Int J Mol Sci*. 22: 3612, 2021

加味帰脾湯を用いた症例より不眠を考察する

医療法人社団福笑会 富士ニコニコクリニック (山梨県) 渡邊 善一郎

不眠は、実証では心陽旺盛で入眠障害を認める、虚証では心の気血不養で疲れているが眠れない・浅眠・中途・早朝覚醒を認める、と分類される。さらに虚証の不眠は、心脾両虚、肝血不足、脾肝両虚(気血両虚)、心陰血虚、心胆気虚、陰虛陽亢(心腎不交)、陽虚上浮(上熱下寒)に分類される。帰脾湯・加味帰脾湯は『心脾両虚』に用いられる処方である。

本稿では、不眠を主訴に受診した患者に加味帰脾湯を用いることで症状が改善した2症例から、睡眠と帰脾湯・加味帰脾湯について考察した。

Keywords 加味帰脾湯、不眠症、気血両虚、心脾両虚

はじめに

コロナ禍で日常生活が一変した社会において、不眠の患者も増加した。人は一日を夜昼(陰陽)として、睡眠・覚醒を繰り返して生きている。漢方医学での不眠は夜間に陰虚陽実の病態で、陽気が相対的に亢進していると考えている。治法は、不足(虚)している陰分(血・津液)を補充し、亢進(実)している陽分(気)を抑制し、心気を鎮静化(安神)させる。今回は加味帰脾湯を通して、睡眠を解説する。

症例提示

症例1 63歳 男性 主訴：不眠・不安・やる気低下

【現病歴】 6ヵ月前に住宅トラブルから上記症状が出現し、2ヵ月前に問題は解決したが症状が続いているため受診。

【現 症】 21:00就寝で睡眠は23:00~4:00、夢はないが浅眠で熟睡感がない、頭がスッキリしない。不安が強くと時々イライラする・やる気低下・尿量が少なくなり・軟便になった。

【漢方医学的所見】 中肉中背。脈沈軟弱で寸関按弱・舌候は淡白で力なし・腹診：触診で腹壁を緊張させ、心下部は軟痞で、圧迫にて呼吸気ともに苦(気の昇降出入不利)・胃部右脇下に圧痛を認めた。また、脳疲労による頭皮硬結(コリ)も認めた。弁証は思慮過多にて脾気損傷より心気が犯された心脾両虚の不眠・不安に、肝鬱による熱のイライラ症状が伴ったと考え、治法は加味帰脾湯7.5g/日(分3)を主に、緊張時の気鬱イライラ時には抑肝散加陳皮半夏2.5g/1回(1日3回分)を追加した。経過は2週間後の診察では症状は軽減し、脈診・腹診も正常になり、睡眠も可能となった。

症例2 74歳 女性 主訴：舌痛症・不眠症

【既往歴】 2年前に腰痛手術・不眠は2年前から他院でゾルピデムを服用中。

【現病歴】 8ヵ月前に大学生になった孫が家を出た・愛犬の死が重なった頃より、舌尖ビリビリ痛が出現。他院での亜鉛製剤・口腔軟膏などの治療では効果がないので受診。

【身体所見】 やや痩せ型・脈弦滑左尺弱、舌尖部絳紅・瘀点・歯痕少々・腹左脇下心下圧痛を認め、肝鬱・心火上炎と弁証し、四逆散7.5g/日(分3)と黄連解毒湯6cap/日(分3)を処方した。

経過は、7日目には舌痛は半分以下になったが97日目にも認めたため、攻剤から補剤の加味帰脾湯7.5g/日(分3)に変更した。変更時の舌尖紅なし・脈軟・腹圧痛は消失していた。変更後に瞑眩と思われる皮膚痒疹を3日間認めたが、痒疹消退とともに舌痛も消失した。ストレス時(夫の介護)に軽度の舌シビレを認めるも、舌痛はない。変更後は睡眠も良好になり、眠剤不要の日も認めるようになった。

考 察

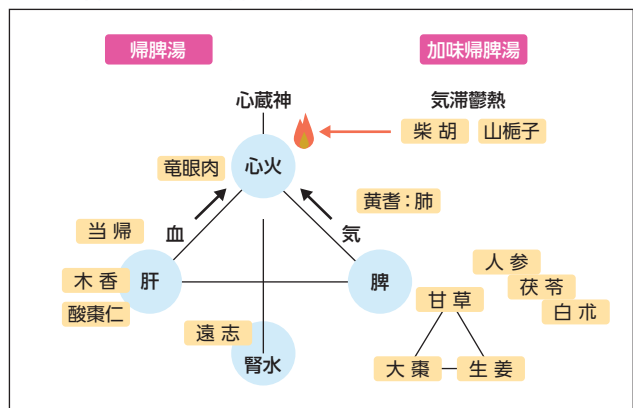
帰脾湯の「脾」は消化機能を意味し、弱った胃腸を元に帰す働きからとされている。一方、「帰」を補血薬の当帰とする説では血を重視した胃腸の方剤となるが、出典とされている『済生方』には当帰・遠志(2味)がない。2味がある帰脾湯は『薛氏医案』「治思慮傷脾、不能摂血、致血妄行、或健忘怔忡驚悸…」であり、和訳は「過度の思慮にて胃腸が傷つき(現在のストレス性胃腸障害)、それによる出血・健忘・動悸・寝汗・胸痛腹痛・疲れやすく・食欲不振・便秘不調・身体が重く痛み・生理不順・悪寒発熱と伴う下痢を

治す」となる。内科摘要に「加味帰脾湯ハ即チ、前方(帰脾湯)ニ柴胡、山梔子ヲ加エル」¹⁾とある。しかし、『薛氏医案』には柴胡山梔子、山梔子牡丹皮、柴胡山梔子牡丹皮の3種の加味方があり、現代の漢方エキス剤加味帰脾湯は古典医学書からの由来で『衆方規矩』3味加方と『内科摘要』を支持する『勿誤薬室方函口訣』2味加方である²⁾。

クラシエ(2味)加味帰脾湯の効能効果は虚弱体質で血色の悪い人で、貧血・不眠症・精神不安・神経症で、原典での「思慮過度」「損血・血妄行(血症状)」を重視している。漢方医学書での(加味)帰脾湯は参耆剤で、胃腸虚弱、食欲低下・無気力疲労感・血色悪く・動悸・心配過剰で不眠(浅眠多夢・悶々し頻回な中途覚醒・日中嗜眠)・出血傾向・健忘・目眩などに用いている。帰脾湯の生薬構成は図に示すように、気血生成のために健脾益気(四君子湯(人参・白朮・茯苓・甘草+大棗・生姜)に養血の当帰補血湯(黄耆・当帰)を加え、養心安神の竜眼肉・遠志・酸棗仁・茯苓が配合され、さらに当帰・酸棗仁・竜眼肉は養血柔肝し、昇提作用がある黄耆・柴胡・木香(理気薬)と脾の昇清作用で気血を心脾まで運び養う。また、遠志は心腎交通を助け、定志寧心に働き、木香は行気止痛・理気醒脾に働き、脾胃健運を補助する³⁾。帰脾湯は脾虚による気血生成不足により、心が安神できないため不眠になる者を治し、さらに気滞鬱熱に用いる柴胡・山梔子(一部牡丹皮)を加えたものが加味帰脾湯である。よって、帰脾湯は益気補血・健脾養心に働くので、舌淡微白苔・脈沈細弱であり、加味帰脾湯はさらに脾虚にて肝鬱化火(木乗土)を生じるので、舌淡紅薄白苔・脈沈細数となる。

以下、図にまとめる。

図 帰脾湯と加味帰脾湯の働き



不眠は心との関わりが深い。心は火臓で神を蔵し精神活動や血脈を司り全身に気血を運搬し、脈は神を舎(やど)す。君主である心は他臓から支持され、脾は気血生成、肝は蔵血疏泄、水臓の腎は心火調整に働いている。

不眠の分類は、A.実証では心陽旺盛で入眠障害を認め、①心火上炎・②肝鬱化火・③胃気不和(食滯湿熱)・④痰熱内擾、B.虚証では心の気血不養で疲れているが眠れない・浅眠・中途・早朝覚醒を認め、①心脾両虚・②肝血不足・③脾肝両虚(気血両虚)・④心陰血虚・⑤心胆気虚・⑥陰虛陽亢(心腎不交)・⑦陽虚上浮(上熱下寒)にされる。

以下、表にまとめる。

今回は不眠の加味帰脾湯を解説したが、「心血は脾を滋養し、脾気は心血を統攝する」ので、不眠・不安だけでなく、その他に円形脱毛症「髪毛は血の余り」や原因不明の出血「脾不統血」にも有効である。

表 不眠の分類

実証では心陽旺盛で入眠障害を認める		
①心火上炎	黄连解毒湯	五志過極で脳がヒートアップし、カッカして眠気感がない・舌尖紅黄苔・脈数・大熱・動悸・焦燥感・尿赤
②肝鬱化火	柴胡加竜骨牡蛎湯	七情失常でストレス蓄積、イライラ易怒してすぐ覚醒する・舌側紅・脈弦数・目赤・胸脇苦満、その軽症で情緒不定に加味逍遙散・神経興奮に抑肝散(加陳皮半夏)
③胃気不和(食滯湿熱)	半夏瀉心湯 抑肝散加陳皮半夏	過食でゲップ・胃もたれ・胃・心下から圧迫され寝付けけない、さらに食滯・気鬱が続き痰熱に変化した
④痰熱内擾	(竹筴)温胆湯	胸中悶々して眠れない・易驚・多夢・舌黄膩苔・脈滑数
虚証では心の気血不養で疲れているが眠れない・浅眠・中途・早朝覚醒を認める		
①心脾両虚	(加味)帰脾湯	既述
②肝血不足	酸棗仁湯	夜ふかし・虚勞で、視力低下・眼精疲労・動悸
③脾肝両虚(気血両虚)	人参養榮湯	食欲低下・顔色不良・疲労倦怠・眼精疲労・抑うつ感・意欲低下・咳嗽・息切れ
④心陰血虚	甘麦大棗湯	パニックで夜間飛び起きる・生あくび・右側脇下・臍横の拘攣(左側は柴胡剤を)
⑤心胆気虚	酸棗仁湯+甘麦大棗湯	ビクビク怯え少しの刺激でも覚醒し・多夢悪夢・早朝覚醒・思考決断力の低下・始動苦(胆気の昇発低下で動くまで辛く動き出せば動ける)・関前短脈
⑥陰虛陽亢(心腎不交)	六味丸+桂枝加竜骨牡蛎湯	五心煩熱・耳鳴・健忘・足腰酸軟・夢精・紅舌無苔・脈細数
⑦陽虚上浮(上熱下寒)	理中湯類・真武湯	上熱下寒・疲労倦怠感である。陽気を鼓舞し、心陽を養う。

これら養血安神薬を用いても効果を認めないときは行気剤(香蘇散)や駆瘀血剤(血府逐瘀湯)などで気血を巡らせる。

【参考文献】

- 1) 小山誠次: 古典に基づくエキス漢方方剤学。メディカルユーコン: 63-66, 1998.
- 2) 小山誠次: 帰脾湯及び加味帰脾湯の出典。日東医誌 47: 469-475, 1996.
- 3) 渡邊善一郎: 生薬構成が類似した処方同士を比較する<13>安神篇。中医臨床 40: 84-90, 2019.
- 4) 山田和男、神庭重信: 実践漢方医学、星和書店: 54-57, 1997
- 5) 谿 忠人: 病名症候と漢方薬便覧。医療ジャーナル社: 56, 1989
- 6) 水嶋丈雄: 漢方治療の診断と実践: 三話書籍 281-284, 2012
- 7) 菅沼胡栄: 漢方エキス剤の臨床応用。中医臨床 11: 14-21, 1990.
- 8) 姜 徳友、王 俊霞: 歴代医家の不寝の認識と治療。中医臨床 35: 20-25, 2014.

超高齢社会における八味丸の役割

千葉中央メディカルセンター 和漢診療科(千葉県)
城西国際大学薬学部 医療薬学科 和漢医薬学研究室 地野 充時

八味丸は「腎虚」を改善する代表的な漢方方剤である。「腎虚」は高齢者診療において非常に重要な概念であり、加齢に伴って様々な症状を呈する高齢患者に八味丸の有用性を多く経験している。高齢化の進展が顕著なわが国において、「腎虚」の病態を適切に診断し、八味丸を適切に使用することは今後ますます重要となる。本稿では、八味丸が有効であった3症例を供覧し、高齢者医療における重要な役割を担う八味丸について考察する。

Keywords 超高齢社会、腎虚、八味丸

緒言

日本は、2007年に高齢化率(65歳以上の高齢者の割合)21%を超え、超高齢社会となった。高齢化率は2022年には29%に上昇しているが、少子化により総人口も減少するため、2050年には38.8%に達すると見られている¹⁾。筆者はいわゆる団塊ジュニア世代であるが、筆者自身も15年後には65歳を超えている。われわれの世代では年間約200万人が高齢化するため、その頃までは高齢者の絶対数も右上がりと考えられる。したがって、いわゆるフレイル状態、すなわち様々な機能・予備能低下により健康障害に対する脆弱性が増加している高齢者をどのようにマネジメントしていくのかは喫緊の課題である。

本稿においては、高齢者の漢方治療において重要な役割を担う八味丸について概説する。

症例

まず初めに、外来でしばしば遭遇する高齢者が訴える症状に対し、八味丸が有効であった症例を以下に提示する。

症例1

73歳、男性。主訴は腰部～臀部の痛み、両膝から下の痺れである。

現病歴は、X-10年頃から腰痛が出現。X年1月、某大学病院整形外科を受診し、MRIにて腰部脊柱管狭窄症と診断。プロスタグランジン製剤の注射・内服にて自覚症状は半減したものの、それ以上の改善が認められないため、X年7月、当科を受診した。初診時の自覚症状は、主訴以外に、

こむら返りがある、立ちくらみ、痔があるが痛みと痺れは温まると楽になるとのことであった。他覚所見としては、脈候はやや沈、やや虚、弦、舌候はやや淡白、腫大し、湿潤した白黄苔を被り、腹候は腹力やや軟弱、両側腹直筋緊張、臍上悸、左右臍傍圧痛、小腹不仁を認めた。以上より、腎虚、陰・虚証と考え、八味丸60丸/日(分3)を処方した。2週間後には腰部～臀部の痛みの改善が見られ、服用前には500mを歩くのに1～2回休んでいたが、休まずに歩けるようになったとのことであった。2ヵ月後には腰部～臀部の痛みはNRSが2/10、両膝から下の痺れは1/10に改善した。

症例2

76歳、男性。主訴は耳鳴りである。

現病歴は、X-1年頃から両側の耳鳴りが出現し、近医総合病院耳鼻科を受診したが、異常はなく治療の必要はないといわれた。主訴以外にも、全身倦怠感、四肢の冷え、肩こりなどの症状もあり、X年9月、当科を受診した。

既往歴として、73歳に前立腺肥大があり、夜間尿は1～2回とのことであった。それ以外の初診時の自覚症状は、日中の眠気、立ちくらみ、腰痛、目の疲れがあった。

他覚所見としては、脈候は沈、やや虚、舌候はやや暗赤色で、やや乾燥した中等度の白黄苔を被り、腹候は腹力中等度、両側腹直筋軽度緊張、左臍傍及び臍下圧痛、小腹不仁を認めた。以上より、腎虚、陰・虚証と考え、八味丸60丸/日(分3)を処方した。

2週間後には左耳鳴りの減弱を自覚し、2ヵ月後にはほとんど気にならなくなった。右耳鳴りには変化がなかったが、全体的に体調が良好とのことであった。しかし、胃の重い感じが出現し、地黄の副作用と考え人參湯3包/日(分3)

を併用した。これにより胃の調子も改善し、半年後には耳鳴りは気にならなくなり、冷えも改善して例年の冬よりも過ごしやすくなったとのことであった。

症例3

82歳、女性。主訴は両下肢の痙攣である。

現病歴は、X年1月頃から睡眠中に両下肢が毎晩攣るようになった。症状は増悪傾向であり、一晩に2～3回攣ることもある。ひどい時には昼間にも下肢痙攣が3～4回起きることもある。寝返りをした時やトイレに行こうとする時に症状が出現する。X年9月、当科を受診した。初診時の自覚症状は、下肢の冷え、排尿回数が多い、夜間尿は4～5回ある、であった。

他覚所見としては、脈候はやや浮、やや虚、舌候はやや暗赤色で微白苔を被り、腹候は腹力中等度、両側腹直筋軽度緊張、小腹不仁を認めた。以上より、腎虚、陰・虚証と考え、八味丸60丸/日(分3)を処方した。

2週間後には夜間の痙攣は多くて2回となり、昼間の下肢痙攣も起こらなくなってきたとのことであった。8週間後には夜間の痙攣が一晩に1回あるかないかになった。16週間後には下肢の冷えも改善し、25週間後には夜間に下肢が攣らないことの方が多くなってきたとのことであった。

なお、症例1、3においては薬剤に起因すると思われる副作用はなかった。

考 察

提示した症例はいずれも「腎虚」と診断し、それに対し八味丸が奏効した症例である。高齢者診療においては、この腎虚という概念が非常に重要となる²⁾。漢方医学において、腎とは「成長・発育・生殖能」、「水分代謝」、「骨の形成・維持」に関わる機能単位である。西洋医学の腎臓は「老廃物を尿として排泄する」臓器であるが、これと漢方医学の腎とはその機能が大きく異なっている。腎虚とは、腎の機能が低下した病態、すなわち、生殖能、姿勢保持能、排尿する能力、呼吸能、思考力・判断力、視力・聴力等が低下した病態を意味する。これらは加齢に伴う心身の老朽化により現れてくる自覚症状であるが、具体的には、腰痛、手足の痺れ、夜間頻尿、気力低下、難聴・耳鳴り等がみられるようになる。他覚所見としては、腹診での小腹不仁があり、これが腎虚を診断する根拠となる。小腹不仁とは小腹(臍から下の下腹部)の腹力低下あるいは知覚異常を意味する。また正中部に索状物を触れることがあり、これを正

中芯という³⁾。このような自覚症状、他覚所見を根拠に腎虚という病態を判定していく。

この腎虚を改善する代表的な方剤が八味丸であり、筆者は日常臨床において多くの高齢患者に使用しその有用性を実感している。八味丸は金匱要略に収載されている処方であり、その条文では、「崔氏の八味丸、脚気上って少腹に入り不仁するを治す。(中風歴節病)」、「虚劳腰痛、少腹拘急し、小便不利するは八味腎気丸之を主る。(血痺虚劳病)」、「男子の消渴、小便反って多く、飲むこと一斗なるを以て、小便一斗なるは腎気丸之を主る。(消渴小便利淋病)」等がある⁴⁾。古くから脚弱、腰痛、排尿障害等に使用されてきた方剤である。構成生薬は地黄、山茱萸、山薬、牡丹皮、沢瀉、茯苓、桂皮、附子の八味である。体を温める作用のある桂皮、附子が含まれ、滋養強壮作用のある地黄、山薬、山茱萸が含まれることから、陰陽虚実では陰・虚証(太陰病期・虚証)の病態に用いられる方剤である⁵⁾。地黄に関しては、古典的には乾地黄が使用されてきたと考えられているが、今回用いた八味丸では熟地黄が用いられている。熟地黄は乾地黄と比べて補血、滋養の作用が強く、補剤としては熟地黄の方が理にかなっている⁶⁾。また、この方剤は、生薬末を使用しているため、熱水抽出では得られない揮発性成分や脂溶性成分が含まれているということも特徴である。

高齢者においては、罹患している疾患や病態が単一であることはまれである。しばしば複数の疾患が併存しているため、西洋医学のみでアプローチすると多数の薬剤が処方される傾向があり、現代医療においてはポリファーマシーという問題を引き起こしている。漢方治療は、抗反応を高めて生体機能を賦活化する、一連の「補剤」という武器を持っており、臓器横断的に治療を行うことができることが西洋医学より優位な点である。加齢によって様々な症状が現れる高齢者に対しては、補剤の一つである八味丸が有用な症例をしばしば経験する。超高齢社会である本邦においては、適切に「腎虚」という病態を診断し、八味丸を適切に使用していくことが今後ますます重要になっていくと思われる。

附記 本稿の症例にはウチダの八味丸Mを使用した。

【参考文献】

- 1) 平成28年度版 厚生労働白書
<https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/16/dl/all.pdf>
- 2) 寺澤捷年: 症例から学ぶ和漢診療学, 医学書院, 第3版: 92-95, 2013
- 3) 寺澤捷年: 漢方腹診考 症候発現のメカニズム, あかし出版, 第1版: 101-112, 2016
- 4) 小山誠二: 古典に生きるエキシ漢方方剂学, メディカルユーコン, 第1版: 940-949, 2014
- 5) 寺澤捷年: 症例から学ぶ和漢診療学, 医学書院, 第3版: 332-333, 2013
- 6) 鈴木 洋: 漢方のくすりの事典, 医歯薬出版株式会社, 第2版: 190, 2011

手指腱鞘炎の術後に対する柴苓湯の治療効果

京都府立医科大学大学院医学研究科 運動器機能再生外科学 (整形外科教室) (京都府) 土田 真嗣

手指の屈筋腱腱鞘炎の治療は保存療法と手術の2種類があるが、保存療法の効果が不十分な場合には手術が適応となる。手術成績は概ね良好ではあるが、手術部位や手指の腫脹を伴うこともあり、患者の治療満足度を下げる要因となりうることから、その対策が必要となる。柴苓湯は抗炎症作用、免疫調整作用や水分調整作用を有していることから、術後早期からの服用によって仕事復帰までの期間を短縮するなどの可能性が考えられる。本稿では、手指の屈筋腱腱鞘炎患者の術後に柴苓湯を用いることで良好な経過をたどった2症例を経験したので報告した。

Keywords 腱鞘炎、柴苓湯、ばね指、腫脹

はじめに

手指の屈筋腱腱鞘炎は、多くの症例でみられる弾発現象から「ばね指」あるいは「弾発指」とも呼称され、手外科医のみならず整形外科医の診療で比較的頻度の高い疾患である。治療としては、トリアムシノロンアセトニドなどのステロイド腱鞘内注射、NSAIDsの内服や貼付剤、およびスプリントなどの保存療法が第1選択であり、これらの保存療法で改善が不十分な場合外科的療法が適応となる¹⁾。

経皮的腱鞘切開術により弾発現象は約90%で消失²⁾、A1 pulleyの切除と滑膜炎があれば同時に切除することでsatisfactory rateが97%と概ね良好な成績が得られる³⁾。しかし、手術後の早期には創部痛だけではなく、手術部位および手指の腫脹に伴う疼痛による可動域制限が生じる例が時に経験される⁴⁾。術後の患者指導として一般的に患肢挙上、クーリングを指示することや、施設によりNSAIDsによる薬物療法や外固定が施行されている。しかし、これらの対策で十分な効果が得られない場合、ハンドセラピーなどの追加治療を要する。以上の背景から、腱鞘切開術の術後早期における手指腫脹の改善を期待し、柴苓湯を投与した症例を紹介する。

症例1 49歳 女性、両中指ばね指

【利き手】 右

【職業】 調理師

【既往歴】 右手根管症候群術、糖尿病(一)

【現病歴】 特に誘因なく左中指の疼痛と弾発現象を自覚し、当科を受診した。

初診時の局所所見として左中指A1 pulley部の圧痛と自動運動で整復不能の弾発現象を認めた。可動域制限、発赤、および熱感はなかった。単純X線像で骨びらんはなく、超音波検査で左中指の腱鞘・腱の肥厚、腱鞘の血流増加、およびdark tendon signを認めた。ガングリオンや滑膜増生などの異常はなかった。以上より左中指ばね指(Quinnell classification IIIA)と診断し、トリアムシノロンアセトニド 4mg/0.1mLと1%カルボカイン0.4mLの混注による超音波ガイド下の腱鞘内注射を3ヵ月の間隔をあけて合計2回とtrigger disit splintを6週間着用する保存療法を施行した。

軽度の疼痛改善は得られたものの弾発現象は改善せず、初診時から5ヵ月後に局所麻酔下に腱鞘切開術(A1 pulleyの切除)を施行した。術中所見では滑膜の増生や腫瘍性病変はなく、手術により弾発現象は消失した。術後はセファクロル 250mg×3回/日、およびロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg×3回/日を3日間投与した。創部の感染はなく術後7日目に抜糸したが、術後1日目から創部および左中指の腫脹と疼痛を認め、術後1ヵ月間継続した(図1a)。関節拘縮や弾発現象の再発はなかったが、腫脹と疼痛のため仕事への復帰期間は当初予定していた術後2週から術後1ヵ月に延長を要した。

左側の術後6ヵ月後に、特に誘因なく右中指の疼痛と弾発現象を自覚し、当科を再診した。左側と同様、右中指A1 pulley部の圧痛と自動運動で整復不能の弾発現象を認めた。超音波検査でも左側と同様、右中指A1 pulley部における腱鞘・腱の肥厚、腱鞘の血流増加、およびdark tendon signを認め、右中指ばね指(Quinnell classification IIIA)と診断した。保存療法を左側と同様に

施行したが、弾発現象は改善せず、右側の治療開始5ヵ月後に手術を施行した。術中所見では左側と同様に滑膜の増生や腫瘤性病変はなく、手術により弾発現象は消失した。術後に腫脹と疼痛を認めたこと及び左側の術後経過を考慮し、右側では術後の抗生剤および鎮痛剤に加えて、クラシエ柴苓湯エキス細粒4.05g×2回/日×28日(腫脹が改善するまで)を追加した。創部の感染はなく術後7日目に抜糸した。左側に認めた創部および患指の腫脹と疼痛はなく(図1b)、術後2週から仕事に復帰した。その後も関節拘縮や弾発現象の再発はなく経過し、術後6カ月で終診した。

症例2 53歳 女性、両環指ばね指

【利き手】 右

【職業】 看護師

【既往歴】 糖尿病(一)

【現病歴】 工作中に明らかな外傷はなく右環指の疼痛と弾発現象を自覚し、当科を受診した。

初診時の局所所見として右環指A1 pulley部の圧痛と自動運動で整復不能の弾発現象を認めた。可動域制限、発赤、および熱感は無かった。単純X線像で骨びらんはなく、

超音波検査で左中指の腱鞘・腱の肥厚、腱鞘の血流増加、およびdark tendon signを認めた。ガングリオンや滑膜増生などの異常はなかった。以上から右環指ばね指(Quinnell classification IIIA)と診断し、症例1と同様の保存療法を施行した。弾発現象は改善せず、初診時から5ヵ月後に局所麻酔下に腱鞘切開術(A1 pulleyの切除)を施行した。術中所見では滑膜の増生や腫瘤性病変はなく、手術により弾発現象は消失した。術後はセファクロル250mg×3回/日、およびロキソプロフェンナトリウム水和物 60mg×3回/日を3日間投与した。創部の感染はなく術後7日目に抜糸したが、術後1日目から創部および右環指の腫脹と疼痛を認め、術後3週間継続した(図2a)。関節拘縮や弾発現象の再発はなかったが、腫脹と疼痛のため仕事への復帰期間は当初予定していた術後2週から術後3週間に延長を要した。

右側の術後9ヵ月後に、特に誘因なく左環指の疼痛と弾発現象を自覚し、当科を再診した。右側と同様、左環指ばね指(Quinnell classification IIIA)を認めた。保存療法を右側と同様に施行したが、弾発現象は改善せず、左側の治療開始5ヵ月後に手術を施行した。術後に腫脹と疼痛を認めたこと及び右側の術後経過を考慮し、左側では術後の抗

図1 症例1

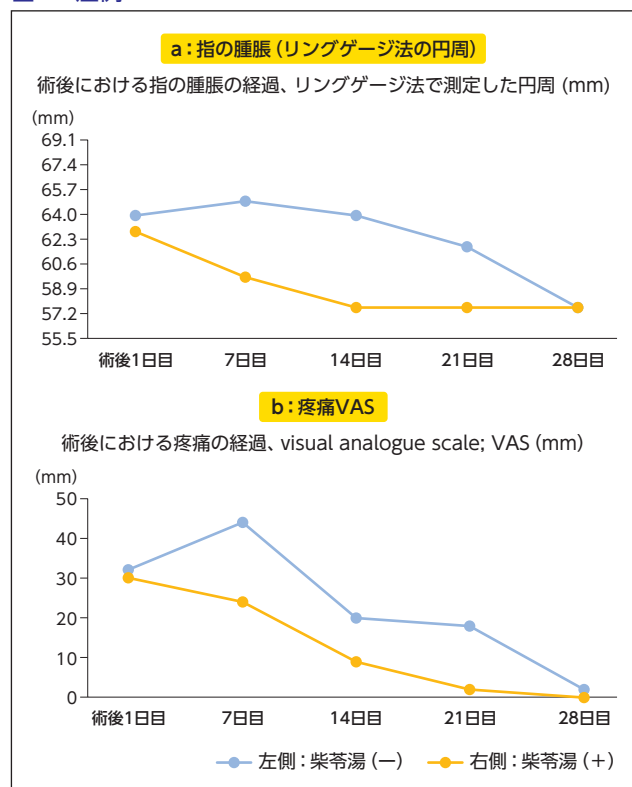
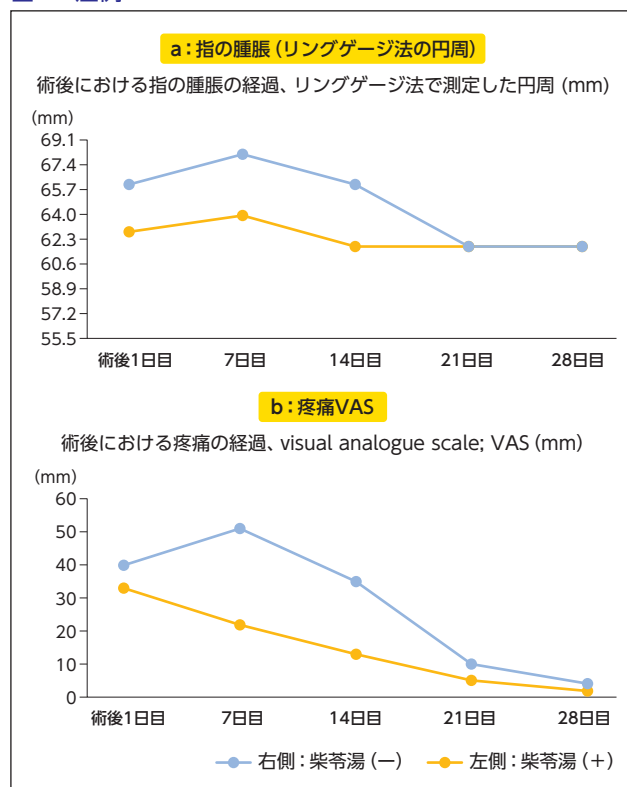


図2 症例2



生剤および鎮痛剤に加えて、クラシエ柴苓湯エキス細粒 4.05g×2回/日×21日(腫脹が改善するまで)を追加した。右側と同様、術後7日目に抜糸した。右側に認めた創部および患指の腫脹と疼痛はなく(図2b)、術後2週から仕事に復帰した。その後も関節拘縮や弾発現象の再発はなく経過し、術後6ヵ月で終診した。

考 察

2症例とも手指の使用頻度は比較的高い職業である背景因子はあるものの、腱鞘炎を好発する壮年期の女性であり、diabetic handではないにもかかわらず両側性に発症したことから、平瀬らが提唱したmenopausal handの一つとして腱鞘炎を発症した可能性がある。

ばね指に対する腱鞘切開術後の腫脹の原因として、感染、PIP関節屈曲拘縮、複合性局所疼痛症候群などが報告されているが⁵⁻⁷⁾、今回提示した2症例には、これらの合併症はなかったことから術直後に生じた非特異的な患指の腫脹と考えた。

手指の手術後には腫脹を伴うことが多く、患者の満足度を下げる要因となりうる。手術後の腫脹・浮腫は、炎症性サイトカインの発現増加やアルドステロンやアクアポリンの作用亢進による体液量の増加により誘導される。柴苓湯は、沢瀉・柴胡・黄芩・半夏・大棗・桂皮・甘草・生姜・白朮・人参・茯苓・猪苓からなる。柴苓湯は、アルドステロンの受容体拮抗作用によりreactive oxygen species (ROS)の産生を抑制しnuclear factor kappa B(NF- κ B)の活性を抑制することでIL-2、IL-6、TNF- α 、iNOSなどの炎症性サイトカインの発現抑制作用がある⁸⁻¹⁰⁾。またプロスタグランジンE2やIFN- γ の発現抑制による抗炎症効果もある¹¹⁾。さらに、柴苓湯は、五苓散と小柴胡湯が合方されており、五苓散のアクアポリン阻害作用により腫脹を軽減する効果も有する¹²⁾。今回、柴苓湯を術直後から使用したことで患指の腫脹が短期で改善したことから、上述の抗炎症効果、免疫調整効果、水分調整作用が腱鞘切開術後の患指腫脹を改善させた可能性がある。

今回提示した2症例において、柴苓湯を使用しなかった初回の手術では、術後に消炎鎮痛剤やクーリング、患肢の挙上と使用制限など一般的な術後管理を施行したものの手指の腫脹が強く、これに伴う疼痛もあり仕事復帰時期は遅延した。対側の同一指の腱鞘炎に対して初回の治療法に

柴苓湯を追加したことにより手指の腫脹は早期に改善し、仕事復帰時期も術後2週で想定内の経過となった。抗炎症作用と抗浮腫作用を併せ持つ柴苓湯には、ばね指に対する腱鞘切開術後早期の腫脹を増悪させないことで手術後の仕事復帰までの期間を短縮できる可能性があると考えた。

柴苓湯の薬理作用には未明な点もあり、より詳細な解明が待たれるが、どのような症例に使用すべきなのか今後はさらに症例数を増やし、探索していく予定である。

参考文献

- 1) Jeanmonod R, et al.: Trigger Finger. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024
- 2) Werthel JD, et al.: Modified percutaneous trigger finger release. Hand Surg Rehabil 35: 179-182, 2016
- 3) Turowski GA, et al.: The results of surgical treatment of trigger finger. J Hand Surg Am 22: 145-149, 1997
- 4) Parker AM, et al.: Outcomes and indications for early hand therapy after multiple concomitant elective hand procedures. J Hand Ther 32: 457-462, 2019
- 5) Menendez ME, et al.: Surgical site infection in hand surgery. Int Orthop 39: 2191-2198, 2015
- 6) Sato J, et al.: Predictive factors associated with proximal interphalangeal joint contracture in trigger finger. J Hand Surg Eur Vol 45: 1106-1108, 2020
- 7) Patel M, et al.: Successful treatment of acute worsening complex regional pain syndrome in affected dominant right-hand from secondary pathology of new onset third and fourth digit trigger finger. Case Reports Plast Surg Hand Surg 9: 123-125, 2022
- 8) Ozaka S, et al.: Saireito, a Japanese herbal medicine, alleviates leaky gut associated with antibiotic-induced dysbiosis in mice. PLoS One. 2022; 17: e0269698.
- 9) Oyama M, et al.: Saireito Improves Lymphatic Function and Prevents UVB-Induced Acute Inflammation and Photodamage in HR-1 Hairless Mice. Evid Based Complement Alternat Med. 2021; 2021: 3707058. doi: 10.1155/2021/3707058. eCollection 2021.
- 10) Kaneko T, et al.: Effect of Scutellariae radix ingredients on prostaglandin E (2) production and COX-2 expression by LPS-activated macrophage. In Vivo 23: 577-581, 2009
- 11) Kishida Y, et al.: Therapeutic effects of Saireito (TJ-114), a traditional Japanese herbal medicine, on postoperative edema and inflammation after total hip arthroplasty. Phytomedicine 14: 581-586, 2007
- 12) 磯濱洋一郎: アクアポリンを介した五苓散の水分代謝調節作用と炎症反応抑制作用. 漢方医学 37: 120-123, 2013

知っておきたい 八味丸の基本と臨床のポイント

加島 雅之 先生 熊本赤十字病院 総合内科 部長／内分泌代謝科 部長

出典 金匱要略

八味丸の出典は『金匱要略』（張仲景ら 3世紀初頭頃）である。

効能又は効果

疲れやすくて、四肢が冷えやすく、尿量減少または多尿で口渇がある次の諸症：下肢痛、腰痛、しびれ、老人のかすみ目、かゆみ、排尿困難、頻尿、むくみ

古典に見る八味丸－処方の変遷－

金匱要略

金匱要略には以下の条文が記されている。

- 崔氏の八味丸は脚気（下肢が腫れ）で、上半身に気が上ってくる、下腹部の不仁（知覚が鈍麻）しているのを治療する。
- 虚勞で腰痛があり、下腹部がこわばり、尿が出にくいものは、八味腎気丸が治療する。
- そもそも息切れして、微飲があるというのは、まさに小便からこれを除くべきである。苓桂朮甘湯がこれを治療する。腎気丸もまたこれを治療する。
- 男性でどのの渴きが著しいが小便は非常に多い。腎気丸がこれを治療する。
- 女性が病になり飲食は普通であるが、煩わしい熱感のため寝ることもできず寄りかかって息をする。このような状態を転胞というが、尿を出るようになれば治癒する。腎気丸がこれを治療するによい。

『金匱要略』は宋代にときの政府の校正出版事業により印刷出版されている。その際に張仲景らのオリジナルの八味丸を崔氏が伝承していたものを採用したと考えられている。

また、現代において八味丸および六味丸は「補腎」の基本処方と位置付けられているが、北宋以前（1000年以上前）の古典を紐解いてみると、八味丸は補腎の基本処方ではなかった可能性が考えられる。

肘後備急方

『肘後備急方』（著者：葛洪、再編：陶弘景 310年頃）の「治虚損羸瘦不堪勞動方第三十三」では、過勞に伴いあるいは大きな病気の後に状態が悪くなり、様々な症状を訴えている場合の治療法を述べている。その第1処方は「小建中湯」であり、八味丸（建中腎瀝湯）は第6処方と位置付けられている。

千金方

『千金方』（孫思邈 665年頃）の「五勞六極七傷」（虚勞）を治療する処方の特集した部分（第十九腎臟方 補腎第八）には59処方が収載されているが、第1処方は「建中湯」、第2処方は「小建中湯」であり、「八味腎気丸」（八味丸）は第36処方である。また、八味丸を長期処方する場合は附子を除いて五味子を加えるとの指示があり、現代の八味丸の理解とは異なる変方が述べられている。

錢氏小兒藥証直訣（六味丸）

一方で六味丸は、『錢氏小兒藥証直訣』（北宋 1107年頃）に「地黄丸」として登場する。小兒は熱エネルギーが有り余り物質が不足している『陽有余、陰不足』と考えられており、六味丸は小兒の腎を補う処方として作られた。

六味丸・八味丸が補腎の代表処方と 認識されるようになる

小兒専用の特殊処方であった六味丸を張元素（1130～1202年頃）は、「腎陰を補うだけで“瀉”さない処方」として補腎の代表処方に位置づけた。さらに薛己（1486年？～1558年）・李梴（16世紀）・趙獻可（1573年～1644年）によって八味丸は六味丸に対応する形で補腎の代表処方として位置づけられるようになった。

北宋以前の八味丸との適応の違い

北宋以前の八味丸の適応は、腎の虚損（冷えの病態）に伴い、経絡に風湿邪が侵入し疼痛・麻痺が生じた病態（脚氣・

知っておきたい八味丸の基本と臨床のポイント

歴節)、消耗のために血が停滞し疼痛が生じた病態(血痺)、尿量減少し水分過剰な病態、水分を体に留め置けない状態(消渴)であり、腎虚そのものというよりも腎虚に付随する症状の治療を目的に作られた処方であり、瀉剤の側面も持つものであった。

漢代前後の八味丸は現代の八味丸とは異なる効果を有していたと思われる。たとえば構成生薬の薬能が現在考えられている薬能とは異なることが本草書の記載から窺い知ることができる。こうした異なりの背景として、構成生薬の基原の変遷、修治の変遷が存在している可能性も指摘されている。

八味丸(六味丸)の方剤解説

八味丸は、腎の陰陽両虚を治す補腎の代表処方である(図1)。

熟地黄は全身の陰を、山薬は腎の陰を補い、山茱萸は陰の漏出を防ぐことで補陰に働く。さらに、水分代謝を改善する茯苓と沢瀉、陰が虚したために起こる過剰な熱産生を抑え腰痛を改善する牡丹皮、体(特に腎)の熱エネルギーの火種となる桂皮や附子が加わることで腎陽虚を改善する。また、桂皮・附子は痛みを止める作用も期待できる。

八味丸と対の処方である六味丸は、八味丸の構成生薬から補陽の桂枝と附子を除いた処方であり、腎陰虚とそれに伴う熱エネルギーの過剰な状態を抑える処方である(図2)。

八味丸の類縁処方との鑑別

● 牛車腎気丸(図3)

牛車腎気丸は、八味丸に利水を強める牛膝と車前子を加えた処方である。さらに牛膝は血の巡りを改善する作用を有しており、血の滞りによる痺れ・痛みを改善する効果が八味丸よりも強化されている。

● 人参養栄湯(図4)

人参養栄湯は補腎だけでなく、腎以外の臓腑に対する作用を有するという特徴がある。たとえば、肺の気がうまく収斂できない場合、脾や肺の気が不足している場合、心の異常を伴っている場合などに用いる。

人参養栄湯は『三因極一病証方論』(陳言 1174年)に「養栄湯」の名前で記載されている。その条文は『肘後備急方』の小建中湯及び八味丸の適応条文と近似しており、さらに

図1 八味丸

腎陽虚(陰陽両虚)

【症 状】腰膝酸軟、老化、陰萎、四肢の冷え、口渇、上半身のほてり、尿量低下、夜間多尿、盗汗、小腹不仁

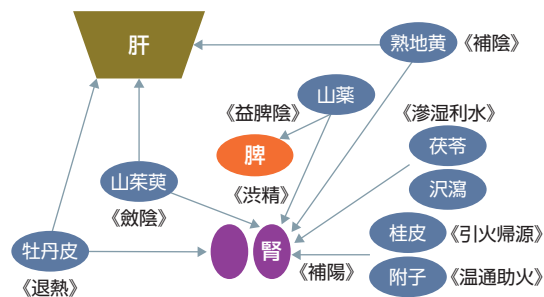


図2 六味丸

腎陰虚

陰虚陽亢

【症 状】腰膝酸軟、老化、発育不全、五心煩熱、尿量増加または低下、盗汗

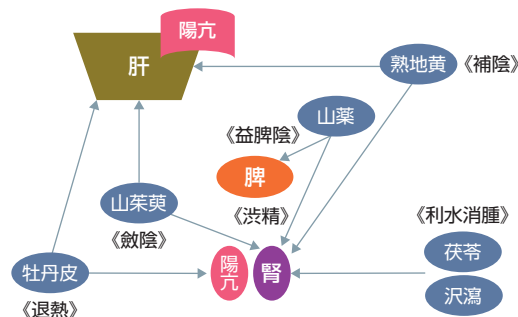


図3 牛車腎気丸

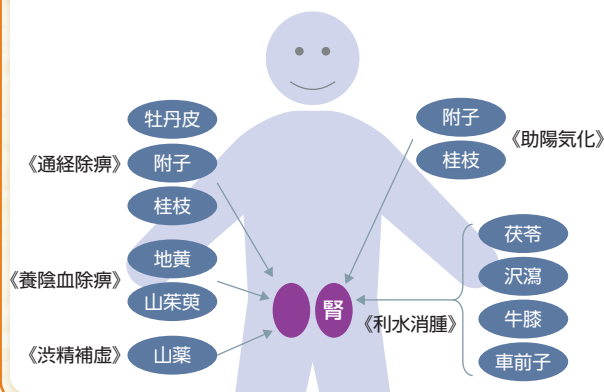
腎陰陽両虚

気化不利

水腫

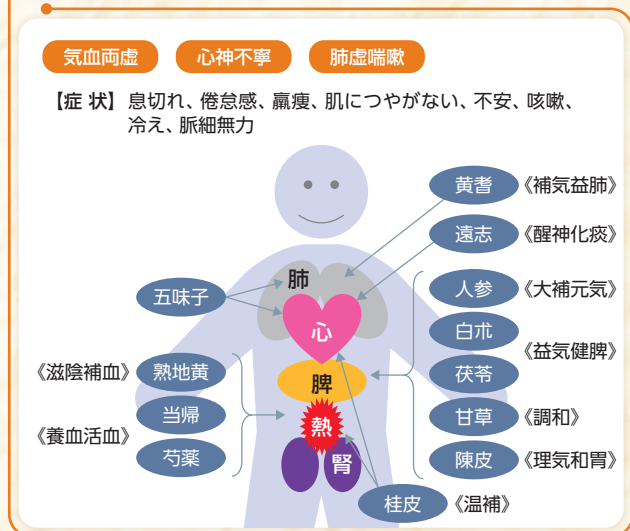
血痺

【症 状】消耗に伴い、浮腫、尿量低下または過剰、腰膝の疼痛



肺と大腸の虚にまでその治療範囲を広げることを目的に作られた処方である。

図4 人參養榮湯



現代医療における八味丸の臨床応用

● 症例1 84歳 女性(図5)

主訴は冷え、下痢、下肢の痺れ。真武湯と附子末を処方したところ下痢は改善したが下肢の冷えが残存していた。そこで八味丸Mに切り替えたところ、1ヵ月間の服用で下肢の冷えも改善した。腎陽を補う真武湯と附子よりも、腎陰を補う六味丸の組成に附子と桂皮が加味された八味丸

図5 症例1 84歳 女性

【主 訴】 冷え、下痢、下肢の痺れ

【現病歴】 約8年前から両側下肢の痺れと腰痛があり、腰部脊柱管狭窄症の診断を受けていた。約4年前から下肢が冷えて夏場でも厚手の靴下を履いている。下肢が冷えると腰痛も悪化する、体も疲れる。最近半年、早朝に便意で覚醒、水様の下痢を呈する。日中は下痢をしない。近医で施行された大腸内視鏡検査と超音波検査では異常はないが、その後から下痢は増悪傾向にある。

【現 症】 身長148cm、体重39kg。小柄で痩せ型。皮膚は浅黒い。顔は皺枯れ乾燥している。下腿浮腫軽度あり。下肢がよく攣る。腰痛あり。排尿のために夜間は5回程度起きる。下肢は足底から痺れるような冷えと疼痛がある。冷えると症状が悪化する。

脈 診：両側尺脈無力。

舌 診：舌苔薄白、舌体は水滑、淡紅。

腹 診：腹力は全体に弱い。特に小腹不仁あり。

【処方・経過】 真武湯+附子末の服用にて下痢は改善したが、冷えは残存した。

八味丸M(40丸/日 分1)の1ヵ月間の服用で下肢の冷えは改善した。

が単に腎陽を補うだけではなく、腎陽の燃料に相当する腎陰も一緒に補うことが効果的であったと考えられる。

● 症例2 76歳 女性(図6)

主訴は下肢の攣り。芍薬甘草湯は効果の持続時間が短く、下肢の筋攣の再発予防効果はあまり期待できない。そこで八味丸Mを投与したところ、1週間の服用で下肢の筋攣が1回/週程度に改善した。

筋攣は加齢に伴って徐々に出現する症状の一つであり、腎虚の現れととることができる。筋の血や陰が足りないと筋攣が起こるようになるため、補陰と気を巡らせることのできる八味丸で筋攣を予防することが可能である。

● 症例3 70歳 男性(図7)

主訴は頻尿、尿漏れであり、八味丸が頻尿に有効だった症例である。

八味丸が有効な頻尿にはいくつかのポイントがある。体が冷えると頻尿になる、腎虚の症候があって頻尿になるというようにときに用いるとよい。さらに、西洋医学的な治療薬との併用、あるいは西洋医学的な治療だけでは効果不十分なときに併用すると著効することもある。

図6 症例2 76歳 女性

【主 訴】 下肢の攣り

【現病歴】 夜間に下肢の筋攣が頻発し、整形外科で芍薬甘草湯の処方を受けていたが、低カリウム血症をきたして当院に紹介受診した。

芍薬甘草湯の服用を中止すると、下肢の筋攣が再発し連日症状が現れるため、相談を受けた。

腰痛、下肢の冷えを自覚。夜間尿3回。

【治療・経過】 八味丸M(20丸/眠前)の1週間の服用で、下肢の筋攣が1回/週程度に改善した。

図7 症例3 70歳 男性

【主 訴】 頻尿、尿漏れ

【現病歴】 高血圧、脂質異常症、2型糖尿病で受診中。前立腺癌を指摘され、前立腺全摘術を受けた。

その後、頻尿、尿漏れが生じ、西洋薬を併用したが症状がほとんど改善しないため、漢方薬の併用を希望して当科を受診した。

【現 症】 身長158cm、体重52kg。

夜間尿7回、尿意切迫あり、腰痛あり。

皮膚乾燥傾向。禿頭。体は冷えやすい。

【治療・経過】 八味丸M(40丸/日 分1)を処方したところ、3日間の服用で諸症状は著明に改善した。

知っておきたい八味丸の基本と臨床のポイント

● 症例4 80歳 男性(図8)

毎朝に増悪する乾性咳嗽と水様鼻汁があり、様々な薬剤による治療でも症状は改善しなかったが、八味丸Mの4週間の服用で咳嗽はほぼ消失した症例である。

漢方では腎は気を内側に引き込む働きを助ける効果を有すると考えており、慢性的な気道症状がある高齢患者は腎虚として治療すると有効な場合がある。特に八味丸は、体が冷える時間帯(朝方や夜中)に症状が現れる場合や、むくみなどを合併している場合により効果的である。

● 症例5 74歳 女性(図9)

主訴は持続する咳嗽、喘鳴。毎日の咳嗽と夜間の喘鳴があり、西洋医学的な治療でも症状が持続していた。肺の気が足りないことに加え、腎の問題の合併が示唆された症例である。

八味丸Mの単独投与では症状の変化はほとんどなかったため、肺の問題も考慮した治療が必要と考えて八味丸Mに人參養榮湯を併用したところ、呼吸困難感と倦怠感が改善

し、さらに喘鳴が改善するという経過をたどった。

● 八味丸の現代医学的応用

八味丸の現代医学的応用を図10に紹介する。

八味丸の要点 (図11)

腎虚(老化、尿の異常、腰痛、浮腫、吸気のし辛さ)、腎虚の成分としての陰虚(ほてり、組織の萎縮、乾燥、こわばり)、陽虚(冷え、寒冷で増悪する症状)であり、腎陰虚・腎陽虚が混在し、特に陽虚に傾いているのが八味丸の適応である。

類縁処方との鑑別について、六味丸は腎陰虚の単独の問題を治療する。すなわち、腎虚の症状でほてり、乾燥を伴う場合が六味丸の適応となる。牛車腎気丸は、八味丸よりも浮腫が強い場合に適応する。人參養榮湯は、心肺(脾)とより多面的な問題がある場合に適応する。

図8 症例4 80歳 男性

【現 症】 毎朝に増悪する乾性咳嗽と水様鼻汁があり困る。様々な薬剤を投与したが、改善しない。軽度下腿浮腫あり。
【既 往】 気管支喘息
【経 過】 八味丸Mの4週間の服用で咳嗽はほぼ消失した。

図9 症例5 74歳 女性

【主 訴】 持続する咳嗽、喘鳴
【現病歴】 18歳頃からカゼの後で咳嗽が遷延していた。50歳頃から喘鳴の頻度が増加し、気管支喘息の診断にて加療。70歳頃から毎日咳嗽と夜間に喘鳴が出現、呼吸困難感での病院受診も増加、約2ヵ月前より症状増悪のため受診(初診:1月上旬)。
【現 症】 普段から発作的な咳嗽が常に持続する。冷たい空気を吸ったり、長く歩行したりすると喘鳴と息切れがする。約50mの歩行で息切れで休み肩で息をする。息を出しにくく、吸いにくい、特に息を吸いにくい感じがする。倦怠感あり。疲れると咳嗽と息切れが増悪。夜間～早朝に増悪しやすい。白色喀痰が絡む。腰痛あり。寒がりの暑がり。下肢が攣り易い(特に夜間)。食欲はある。イライラはなし。動悸はなし。胸痛なし。不安感なし。
身長157cm、体重62kg。下肢の浮腫は軽度。肌は色白、顔色は青白い。80代のように見える。眼力はやや無力。
脈 診: 軽按滑、右寸脈按沈無力、両側尺脈無力。
舌 診: 舌苔薄白、舌色やや淡、舌下静脈怒張なし。
腹 診: 腹力やや低下、小腹不仁あり。
【治療・経過】 腎不納気、肺気虚にて八味丸M(60丸/日 分3)では症状はほとんど変化しない。八味丸M(40丸/日 分1)+人參養榮湯の服用で、呼吸困難感と倦怠感が改善した。

図10 八味丸の現代医学的応用

- 高齢者の手足・腰の痛み、脱力、痺れ、冷え。
- 腰部脊柱管狭窄症の患者の腰痛、下肢痛、痺れ。
- 過活動膀胱患者の夜間頻尿。
- 前立腺肥大症の患者の排尿困難、夜間頻尿。
- 糖尿病性神経障害に伴う痺れ、痛み、冷え。
- 老人性皮膚掻痒症。

図11 八味丸の要点

- 腎 虚: 老化、尿の異常、腰痛、浮腫、吸気のし辛さ
- 陰 虚: ほてり、組織の萎縮、乾燥、こわばり
- 陽 虚: 冷え、寒冷で増悪する症状

《類縁処方との鑑別》

六味丸: 腎陰虚: 腎虚の症状でほてり、乾燥
牛車腎気丸: 八味丸より浮腫が強い場合
人參養榮湯: 心肺(脾)の問題が大きい場合



はじめに

国内において高齢化が急速に進行する中、老化に伴う健康問題は社会的にも医療的にも極めて重要な課題となっている。2021年の国内の平均寿命は、男性は81.5歳、女性は86.9歳であり、また健康上の問題によって日常生活が制限されることなく生活できる期間、すなわち「健康寿命」は、男性72.6歳、女性75.5歳と世界的に見て高いスコアを保持している。一方で、平均寿命と健康寿命の差は、男性8.9年、女性11.4年もあり、晩年の10年近くを健康に大きな問題を抱えながら生活する方が多いことが示唆される¹⁾。このような状況は、高齢者のQOLを下げるだけでなく、医療費の増大や介護人材の不足を招き、社会保障制度の維持を困難にするため、その差の圧縮が急務である。

健康寿命のさらなる改善を目指す上で、フレイルへの対策が特に重要視されてきている。フレイルとは、身体的、精神的、社会的機能が低下し、外的なストレスに対する脆弱性が増している状態であり、さらに進行すると寝たきりのように不可逆的に健康が損なわれてしまうが、介入によってその進行を抑えたり、回復が可能な境界域と定義されている²⁾。

高齢者の栄養状態の悪さは、疾患への罹患率と死亡率の重要な要因であり、フレイルの進行にも深く関与していることが多くの研究で示されている³⁻⁵⁾。高齢者が栄養不良を発症しやすい背景には、食欲低下や消化器・感覚器機能の低下などがある^{6, 7)}。高齢者の食欲の低下は、体が思うように動けなくなったり、社会から孤立したり、身近な人の喪失などによる大きなストレス、各種疾患や多種類の服薬の影響、歯の脱落や嗅覚・味覚の低下によって食事が楽しめなくなったり、意欲自体が低下することが影響していると考えられている。また、食事を摂れても消化器官の機能が低下しており、吸収される栄養素が減少することも報告されている⁸⁻¹⁰⁾。

実際、後期高齢者においては栄養不良が多く見られ、BMIが18.5以下の低栄養傾向者の割合は、75~79歳で17.5%、80~84歳で20%、85歳以上では30%前後に上ると報告されている¹¹⁾。このような状態が継続すると、免疫力の低下から感染症のリスクが増したり、筋肉や骨の劣化から運動機能の低下を招いて骨折や転倒を引き起こし、寝たきり状態へと続く負のスパイラルに陥る可能性が高まると考えられている。

しかし現代医療においては、高齢者の栄養状態の低下は老化に伴う自然な流れとされ、有用な診断基準が不足していただけでなく^{12, 13)}、治療としても食事指導の他、吐き気や便秘薬、抗不安薬などの個別の症状に対応するのが主流であった。また最近、食欲不振や消化管運動改善薬も出てきてはいるが、残念ながら高齢者の栄養不良までは適応としてはいない。

一方で漢方医療では、老化に伴う様々な症状は、漢方概念の中心となる気や血の不足、腎や脾胃の機能の低下によるものと考え、それぞれ不足しているものを補う処方が用いられる。特に補剤は生体の活力を補い、機能を賦活することで治癒を促す薬とされ、高齢者によく用いられる。

人参養栄湯(以下、人養)は、人参、黄耆、当帰、地黄、白朮、茯苓、芍薬、桂皮、陳皮、遠志、五味子、甘草の12種類の生薬からなる補剤の代表的な処方の一つで、疲労倦怠、体力低下、食欲不振、貧血、不眠、手足の冷えなどに効能を持ち、特に消耗性や虚弱性が高い病態に使用される。これまでの研究から、人養が老化に伴うフレイルやサルコペニア、食欲不振、活動性の低下¹⁴⁻¹⁹⁾にも効果があることが報告されている。そのため、老化に伴う栄養不良に対する人養による介入は、フレイルの進行を遅らせたり逆転させることにより、健康寿命を改善する可能性が期待されている。

Klotho-hypomorphicマウス(以下、Klothoマウス)は、加齢とともに減少する抗老化タンパクであると考えられている α Klothoの遺伝子座に変異を持っており、多くの個体で寿命が8~9週間と非常に短く、体重減少、運動能低下、骨粗鬆症、免疫低下、脂肪や筋肉の萎縮、性腺機能減退、肺気腫、そして栄養不良など、ヒトの老化に類似した様々な虚弱性を示すことで知られている^{20, 21)}。

そこで本研究では、Klothoマウスを使用して、老化早期から人養を継続服用させ、老齢後期~終末期の栄養状態や、栄養吸収の場の主な場である小腸組織に与える影響を評価した。

方法

Klothoマウス(雄性)は、老化初期に当たる28日齢で、遺伝子座に変異が入っていない兄弟マウス(野生型)とともに日本クレア(株)より導入した。なお、Klothoマウス

は低体温、感染症、社会的隔離ストレスに極めて弱いため、野生型とともに1つのケージに集団で収容し、クリーンシェルフ内(夏目製作所)で、高めの室温(26±1℃)、湿度(60%)で飼育した。餌は、げっ歯類用通常飼料MF(オリエンタルバイオ(株))に、3%もしくは5%(w/w)の人参養栄湯エキスを混合、ペレット化したものを滅菌後ケージの底に置いて与え、体重は5日毎に測定した。また別セットの実験では、死亡個体が増加してきた約60日齢にて剖検に供し、栄養指標である、筋肉量・脂肪重量、速筋の太さ、血中の総タンパク質量、アルブミン値、血糖値、トリグリセリド値の測定および、栄養吸収の主たる臓器である小腸の絨毛長・陰窩長を評価後、絨毛をKi-67染色およびTUNEL法を用いて染色し、絨毛当たりの増殖細胞数および死細胞数を評価した(各個体50本程度)。

結果

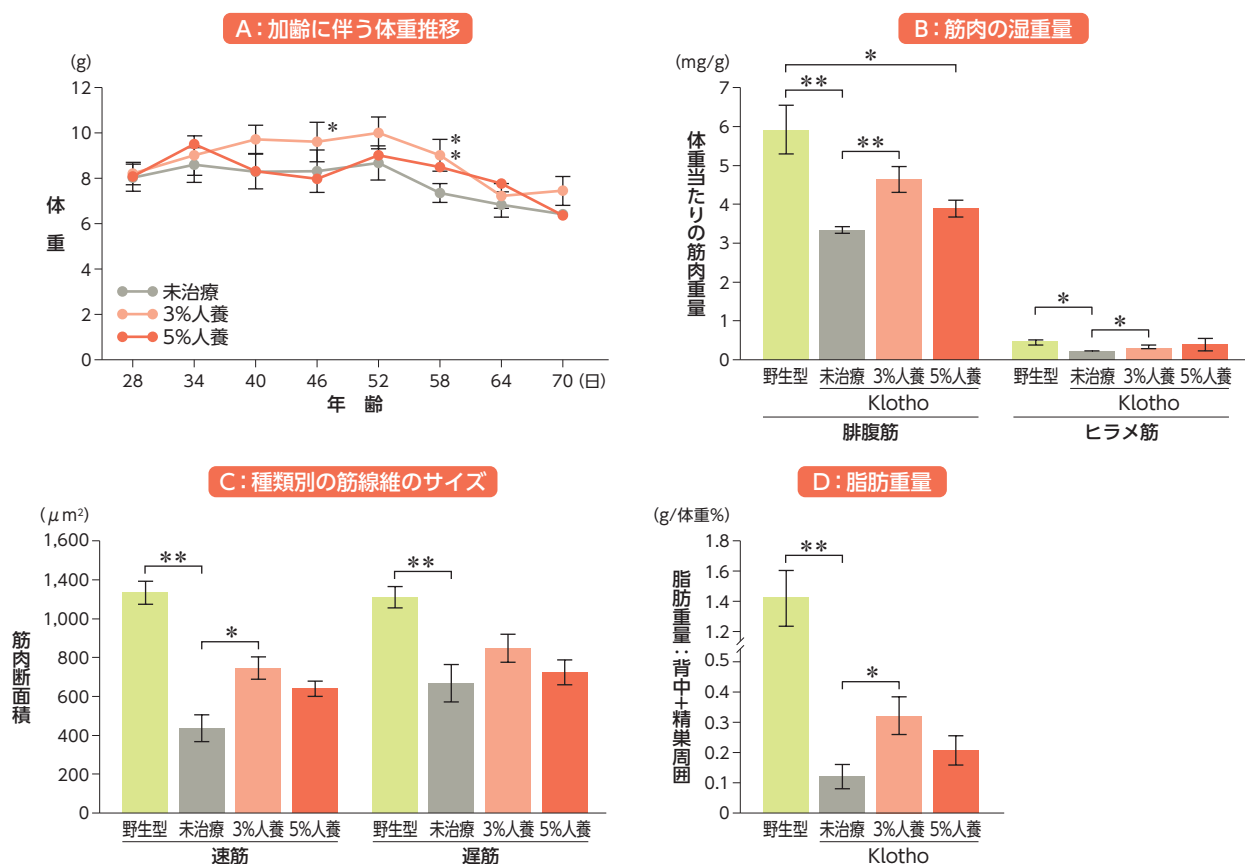
Klothoマウスの未治療群では28日齢から52日齢まで体重の大きな変化を認めなかったが、3%人養群では28日齢から52日齢まで緩やかな増加が観察された。それ以降は全群において自然な体重減少が見られたため終末期相当

と考えられるが、死亡数が増加した58日齢の体重を比較すると、未治療群では初期体重比で8.39%体重が減少したが、3%人養群では9.79%、5%人養群では5.22%の増加を維持していた(図1A)。

筋肉の体重あたりの湿重量のうち、後脚の腓腹筋およびヒラメ筋において、未治療群で野生型と比較してそれぞれ43.72%、52.48%減少したのに対し、3%人養群では21.61%、26.19%の減少に有意に抑制されていた(図1B)。さらに、それらの筋肉を遅筋/速筋マーカーで染色し、萎縮率を測定したところ、未治療群では、速筋線維が野生型に比べ61.58%萎縮したのに対し、3%人養群では34.27%の萎縮に有意に止まっていた。一方で、遅筋線維は未治療群で萎縮を認めたが、人養による萎縮抑制を認めなかった(図1C)。また、背中および精巣周囲の体重に対する脂肪重量は、未治療群で野生型群と比較して91.54%減少したのに対し、3%人養群では77.38%の減少に有意に止まっていた(図1D)。

血中栄養指標である、総タンパク質、アルブミン、トリグリセリドおよび参考値としての血糖値は、未治療群で野生型群と比較してそれぞれ、30.25%、47.56%、74.89%、56.72%減少していたのに対して、3%人養群では20.82%、33.52%、63.31%、25.57%の減少に有意に止まっていた。

図1 人参養栄湯投与による体重、組織重量および筋線維の変動



(A) One-way ANOVA followed by Dennett's contrast, *: $p < 0.05$ vs 未治療, $N = 18$ Bars: SE

(B) Kruskal-Wallis of variance followed by Steel's test. (C, D) one-way ANOVA followed by Dunnett's test *: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ vs 未治療, $N = 5-7$ Bars: SE

Front Pharmacol. 2022 24:13:973897より再掲載

また総タンパクとトリグリセリドは、5%人養群でも、有意な改善を認めた(図2A-D)。

小腸の絨毛組織の絨毛長は、未治療群で野生型群と比較して、48.58%萎縮していたのに対して、3%人養群では27.41%の萎縮に有意に止まっていた。一方で陰窩の長さは、未治療群でやや増加傾向があるものの、大きな変化は認めなかった。また、絨毛のターンオーバーの指標となる陰窩長/絨毛長比は、未治療群で野生型群と比較して、134.17%低下していたのに対し、3%人養群では71.62%の低下に有意に止まっていた(図3A-C)。

陰窩における、増殖フェーズにある細胞をKi-67で検出したところ、未治療群で野生型群と比較して92.22%減少していたのに対し、3%人養群では81.12%の減少に有意に止まっていた(図3F)。さらに、陰窩および絨毛においてアポトーシスを起こした死細胞を検出したところ、未治療群で野生型群と比較して8.51倍および9.94倍増加していたのに対し、3%人養群では1.43倍、0.99倍の増加に有意に止まっていた(図3D、E)。

図2 人參養榮湯投与による血中栄養マーカーの変動

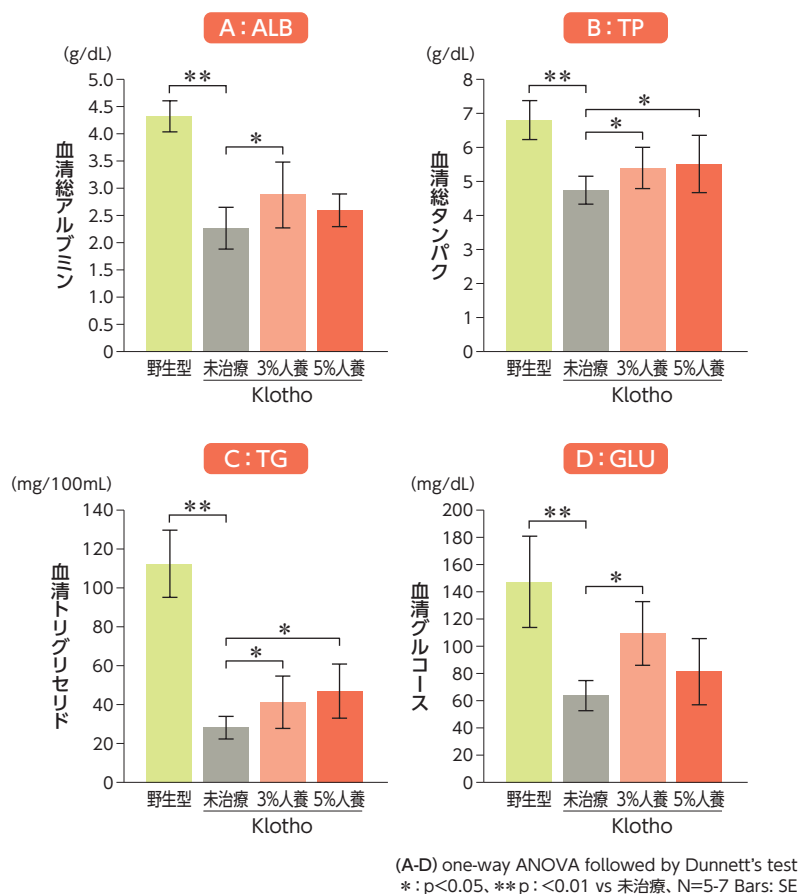
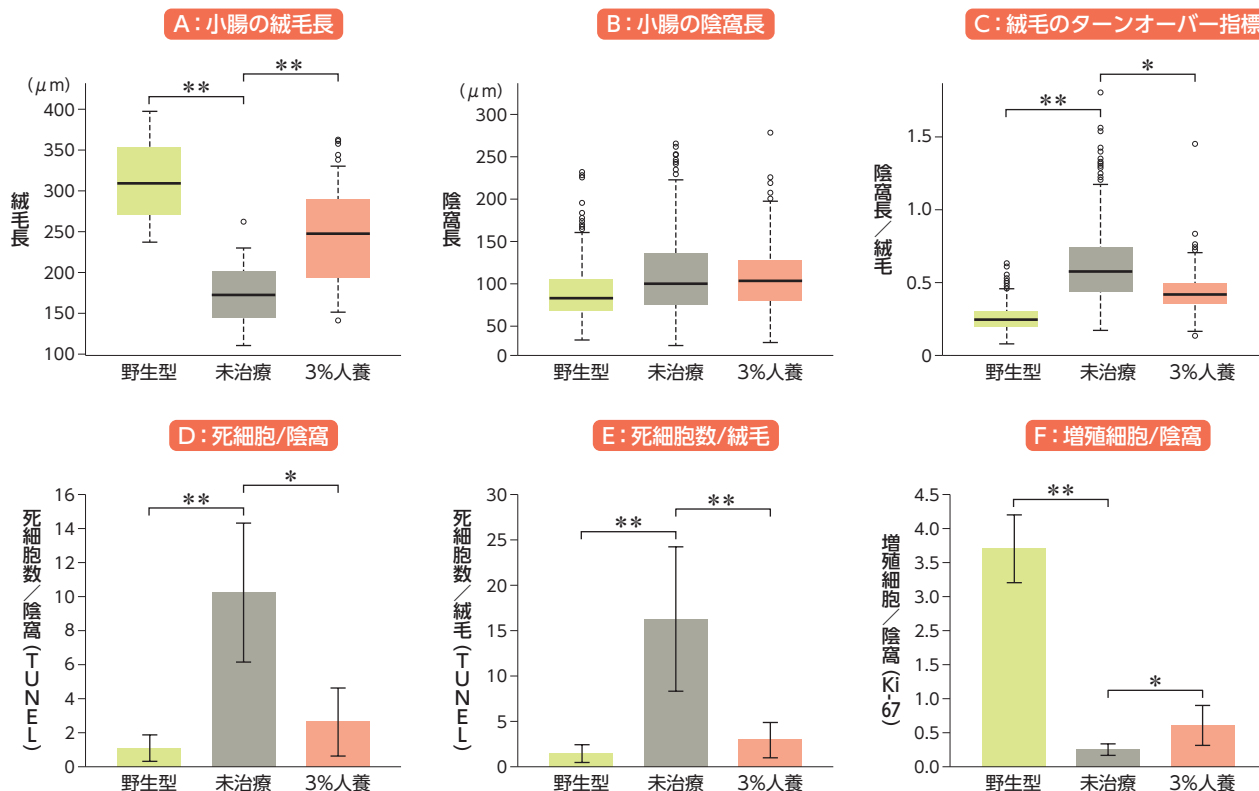


図3 人參養榮湯投与による小腸絨毛組織の変動



(A-F) one-way ANOVA by Dunnett's test, *: p<0.05, **: p<0.01 vs 未治療, N=5-7 Bars: SD

考察とまとめ

先に述べたように、高齢者は老化が進むにつれ、次第に栄養不良を発症する。国内の平均寿命は84.3歳であるが、この付近の年齢(>85歳)から急激にBMI 18.5%を切る高齢者が急増しており、老化後期～終末期に栄養問題が集中していることがわかる¹¹⁾。

本研究においては、老化早期から人養による治療を行うことで、体重を始め、筋重量と栄養状態に敏感な速筋線維、脂肪量、および血中総タンパク質、アルブミン、トリグリセリドおよび血糖などの栄養状態の指標が、死亡個体が多発する終末期においても、ある程度維持できる可能性を示した。

これまでの研究から、人養参湯には、老化の後期や抗がん剤モデルなど虚弱状態が強いモデルや患者において、食欲を改善²²⁻²⁵⁾することが報告されており、以前に実施したわれわれのKlothoマウスを使った研究²⁶⁾においても、老化時の摂餌量を改善する可能性について報告していた。

一方で、摂食量改善への寄与は重要であるものの、消化管機能が低下していれば、食欲を促進したとしても効率良くカロリーとして消化・吸収することはできないと考えられる。実際、老化に伴う消化管の機能低下は、消化液分泌の減衰³¹⁻³³⁾、吸収効率の低下²⁷⁻³⁰⁾、腸管蠕動運動の低下³⁴⁾など多岐に渡ることが報告されている。本研究で用いた早期老化Klothoマウスでは、小腸の絨毛が顕著に萎縮すること³⁵⁾が報告されており、多くの栄養分は小腸絨毛から吸収されるため、吸収面積の低下から栄養吸収に問題が起きているモデルとも考えられる。

小腸上皮は、絨毛と呼ばれる腸管腔への突起と、陰窩と呼ばれるカップ状の陥入部で構成されている。絨毛は腸の栄養吸収単位で、陰窩には絨毛の新陳代謝すなわちターンオーバーを支える幹細胞が含まれており、幹細胞やそれが分化した前駆細胞群から小腸上皮を構成する細胞系統が生じることが知られている。そこで本研究では、3%人養を服用させたことで栄養状態の改善を認めた個体の小腸を回収し、絨毛組織を評価したところ、絨毛の萎縮の軽減とターンオーバー指標である陰窩長に対する絨毛長比率も改善を認めたため、栄養吸収面積の回復効果が示唆された。

また、老化に伴い絨毛や陰窩を構成する細胞のアポトーシスが増加し、形態的には組織が維持されていても、機能性は低下している可能性³⁶⁾があったため死細胞を検出したところ、絨毛内の死細胞が未治療で増加しており、3%人養群での改善を認めた。また、陰窩におけるターンオーバーの担い手である増殖細胞が、未治療群でほとんどおらず、人養3%群で改善を認めたため、人養によって加齢後も絨毛のターンオーバーが維持できており、吸収能の恒常性保持に寄与していると考えられた。

絨毛のターンオーバーを支える幹細胞や前駆細胞に対

する構成生薬の寄与が幾つか報告されており、人参には老化マウスにおいてWnt/ β -カテニンからLgr5、Olfm4に至るシグナルを介して、腸幹細胞の機能を促進し、腸絨毛の長さを増加させることが報告されている³⁷⁾。

また、その成分である総ジンセノサイドには、ポリアミンを介した調節機構に影響を与えることで、小腸絨毛の増殖を促すことも報告されている³⁸⁾。また白朮には、IL-22シグナル経路を活性化することで、老化マウスの腸幹細胞再生を促進することも報告されており³⁹⁾、実際に消化不良モデルのD-キシロースの吸収率を高めていることも報告されている⁴⁰⁾。さらに、桂皮にも、十二指腸と空腸の絨毛幅と絨毛表面積を増加させる効果が報告されているなど⁴¹⁾、幾つかの成分や機序を介した絨毛再生への寄与が窺える。

一方、老化に伴う小腸絨毛の形態学的な変化に関する報告には、実は萎縮なのか、肥大なのかで報告が分かれているところがある。後期高齢者や高齢の自然加齢マウス、SAMP10、Klothoマウスなどにおいては、絨毛長の萎縮やターンオーバーの低下が進行するという報告^{30, 35, 37, 42-46)}があるが、多くの加齢モデルで逆に、腸の絨毛のサイズは加齢に伴い増大するといった報告も多い^{36, 47-49)}。これらの相反する知見は、陰窩における幹細胞や前駆細胞の増殖能が維持されている状況においては、上記の老化に伴う死細胞や変性した細胞が増加した場合、加齢による栄養障害リスクを軽減するため、絨毛高を増大させる代償メカニズムが働いている可能性が考えられる。その一方、終末期などで陰窩の細胞の増殖能まで落ちてしまっている場合、代償メカニズムが働かず、絨毛の萎縮が起こる可能性が考えられた。これらはあくまで仮説であり、終末期までの経時的な絨毛の評価が今後の課題として考えられる。

多くの組織では、経時的に炎症の増大や抗酸化系の低下に伴い酸化ストレスの発生が増大し、死細胞の増加、再生能の低下、組織の恒常性の破綻が順に起こり、老化がもたらされると報告されている⁵⁰⁾。腸管は、刺激物を含む食物やバクテリアやウイルス、薬など、様々なダメージに常に晒されるため、酸化ストレスの大きな発生源である。通常であれば、高い酸化ストレス消去系や早いターンオーバーを使って、影響を最小限にしているものの、老化に伴いそのシステムが上手く働かなくなることがあるとの報告もある⁵¹⁾。われわれの以前の研究や幾つかの報告から、人養参湯の服用は、全身の血中や筋組織における酸化ストレスの発生を顕著に抑制することが分かっている⁵²⁻⁵⁴⁾。また、中心となる生薬である人参には、小腸の酸化ストレスの発生を示すマロンジアルデヒドの減少と死細胞の減少、酸化ストレスを消去するグルタチオンの増加効果も報告されている⁵⁵⁾。本実験の3%人養投与群においては、死細胞が減少し増殖も維持されているため、老化の進行に伴う酸化ストレス発生を軽減することで、絨毛組織の維持を

補助した可能性も考えられた。今後、8-OHdgやマロンジアルデヒドなど、腸組織における酸化ストレスマーカーの蓄積も評価していく予定。

高齢者が、寝たきりにならずに疾患から回復するには、免疫や体力の維持が大切であり、そのためにも栄養状態の改善は基礎条件である。本研究では、老化初期からの人養の

持続服用が、老化後期～終末期において全身の栄養状態を維持する助けとなる可能性を示した。また、要因の一部として食欲低下の改善の他に、栄養吸収能の維持が示唆された。

今後、腸管における吸収受容体の定量を行うとともに、幾つかの構成生薬で報告のある消化酵素の分泌や消化管運動への効果についても掘り下げていく予定^{37, 56, 57)}。

【参考文献】

- 1) World Health Organization: World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals Global report, 2023
- 2) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56: M146-56, 2001
- 3) Mowe M, Bohmer T, Kindt E: Reduced nutritional status in an elderly population (>70y) is probable before disease and possibly contributes to the development of disease. *Am J Clin Nutr* 59: 317-324, 1994
- 4) Kerstetter JE, Holthausen BA, Fitz PA: Malnutrition in the institutionalized older adult. *J Am Diet Assoc* 92: 1109-1116, 1992
- 5) Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K: Weight loss and mortality among free-living frail elders: a prospective study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54: M440-5, 1999
- 6) Morley JE: Decreased food intake with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 56 Spec No 2: 81-88, 2001
- 7) Schiffman SS: Effects of aging on the human taste system. *Ann N Y Acad Sci* 1170: 725-729, 2009
- 8) Ahmed T, Haboubi N: Assessment and management of nutrition in older people and its importance to health. *Clin Interv Aging* 5: 207-216, 2010
- 9) Kawashima K, Motohashi Y, Fujishima I: Prevalence of dysphagia among community-dwelling elderly individuals as estimated using a questionnaire for dysphagia screening. *Dysphagia* 19: 266-271, 2004
- 10) Santer RM, Baker DM: Enteric neuron numbers and sizes in Auerbach's plexus in the small and large intestine of adult and aged rats. *J Auton Nerv Syst* 25: 59-67, 1988
- 11) 厚生労働省: 国民健康・栄養調査, 2019
- 12) Tierney AJ: Undernutrition and elderly hospital patients: a review. *J Adv Nurs* 23: 228-236, 1996
- 13) Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, Nourhashemi F, Bannahum D, Lauque S, Albaredo JL: The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 15: 116-122, 1999
- 14) Miyano K, Nonaka M, Uzu M, Ohshima K, Uezono Y: Multifunctional Actions of Ninjinyoeito, a Japanese Kampo Medicine: Accumulated Scientific Evidence Based on Experiments With Cells and Animal Models, and Clinical Studies. *Front Nutr* 5: 93, 2018
- 15) Uto NS, Amitani H, Atobe Y, Sameshima Y, Sakaki M, Rokot N, Ataka K, Amitani M, Inui A: Herbal Medicine Ninjinyoeito in the Treatment of Sarcopenia and Frailty. *Front Nutr* 5: 126, 2018
- 16) Takayama S, Arita R, Ohsawa M, Kikuchi A, Yasui H, Makino T, Motoo Y, Ishii T: Perspectives on the Use of Ninjinyoeito in Modern Medicine: A Review of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019:9590260, 2019
- 17) Lee HG, Arai I, Kwon S: A Herbal Prescription of Insamyangyeongtang as a Therapeutic Agent for Frailty in Elderly: A Narrative Review. *Nutrients* 16, 2024
- 18) Amitani H, Suzuki H, Kobayashi H, Murayama M, Uto NS, Kuroda E, Kobayashi Y, Kawabe M, Amitani M, Inui A, Marunaka Y: Relationship between the severity of pre-frailty and the degree of adaptation of Ninjinyoeito (NYT) on pre-frailty. *Front Aging Sci* 13:104217, 2024
- 19) Suzuki S, Aihara F, Shibahara M, Sakai K: Safety and Effectiveness of Ninjinyoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. *Front Nutr* 6: 14, 2019
- 20) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima Y: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390: 45-51, 1997
- 21) Nabeshima Y: Klotho: a fundamental regulator of aging. *Ageing Res Rev* 1: 627-638, 2002
- 22) Otsuka S, Matsuzaki R, Kakimoto S, Tachibe Y, Kawatani T, Takada S, Tani A, Nakanishi K, Matsuoka T, Kato Y, Inadome M, Nojima N, Sakakima H, Mizuno K, Matsubara Y, Maruyama I: Ninjinyoeito reduces fatigue-like conditions by alleviating inflammation of the brain and skeletal muscles in aging mice. *PLoS One* 19: e0303833, 2024
- 23) Goswami C, Dezaki K, Wang L, Inui A, Seino Y, Yada T: Ninjinyoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75: 58-64, 2019
- 24) Morinaga A, Nakamura H, Hattanmaru K, Rokot NT, Kimura Y, Ito T: Good Rehabilitation Outcomes and Improved Nutritional Status After Treatment With the Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito in an Elderly Patient With Hip Fracture and Sarcopenia: A Case Report. *Front Nutr* 7: 85, 2020
- 25) Miyano K, Ohshima K, Suzuki N, Furuya S, Yoshida Y, Nonaka M, Higami Y, Yoshizawa K, Fujii H, Uezono Y: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. *Front Nutr* 7: 5, 2020
- 26) 高橋隆二, 千葉雅幹, 韓立坤, 藤田日奈: 人参養榮湯のマウス生存期間および老化表現型への影響 日本心療内科学会誌 22: 16-19, 2018
- 27) Holt PR: Intestinal malabsorption in the elderly. *Dig Dis* 25: 144-150, 2007
- 28) Britton E, McLaughlin JT: Ageing and the gut. *Proc Nutr Soc* 72: 173-177, 2013
- 29) Guyonnet S, Rolland Y: Screening for Malnutrition in Older People. *Clin Geriatr Med* 31: 429-437, 2015
- 30) Warren PM, Pepperman MA, Montgomery RD: Age changes in small-intestinal mucosa. *Lancet* 2: 849-850, 1978
- 31) 吉岡政洋 ほか: 百寿の消化吸収, 2000
- 32) Flores CA, Hing SA, Wells MA, Koldovsky O: Rates of triolein absorption in suckling and adult rats. *Am J Physiol* 257: G823-9, 1989
- 33) 荻原俊男: 老年医学 朝倉書店 145, 2003
- 34) 万行里佳: 加齢に伴う消化・吸収・排泄機能の変化, 理学療法 48: 636-42, 2021
- 35) Sato S, Kawamata Y, Takahashi A, Imai Y, Hanyu A, Okuma A, Takasugi M, Yamakoshi K, Sorimachi H, Kanda H, Ishikawa Y, Sone S, Nishioka Y, Ohtani N, Hara E: Ablation of the p16(INK4a) tumour suppressor reverses ageing phenotypes of klotho mice. *Nat Commun* 6: 7035, 2015
- 36) Martin K, Potten CS, Roberts SA, Kirkwood TB: Altered stem cell regeneration in irradiated intestinal crypts of senescent mice. *J Cell Sci* 111 (Pt 16): 2297-2303, 1998
- 37) Guo LL, Yan RY, Du Z, Li HB, Li GL, Wu SH: Ginseng promotes the function of intestinal stem cells through the Wnt/beta-catenin signaling pathway in D-galactose-induced aging mice. *Exp Gerontol* 185: 112351, 2024
- 38) Zhu Y, Wang A, Li R, Zhu H, Hu L, Chen W: Total ginsenosides promote the IEC-6 cell proliferation via affecting the regulatory mechanism mediated by polyamines. *Saudi Pharm J* 29: 1223-1232, 2021
- 39) Yin JT, Zhang MR, Zhang S, Yang SH, Li JP, Liu Y, Duan JA, Guo JM: Astragalus membranaceus Polysaccharide Regulates Small Intestinal Microbes and Activates IL-22 Signal Pathway to Promote Intestinal Stem Cell Regeneration in Aging Mice. *Am J Chin Med* 52: 513-539, 2024
- 40) Zhang XW, Zhou C, Wang XT, Lin HX, Gong W, Tang WQ: [Effect of Modified Baizhu Powder on Gastrointestinal Functions in Mouse Models with Stomach-cold Functional Dyspepsia]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 37: 435-439, 2015
- 41) Yi D, Fang Q, Hou Y, Wang L, Xu H, Wu T, Gong J, Wu G: Dietary Supplementation with Oleum Cinnamomi Improves Intestinal Functions in Piglets. *Int J Mol Sci* 19: 2018
- 42) He D, Wu H, Xiang J, Ruan X, Peng P, Ruan Y, Chen YG, Wang Y, Yu Q, Zhang H, Habib SL, De PRA, Liu H, Li B: Gut stem cell aging is driven by mTORC1 via a p38 MAPK-p53 pathway. *Nat Commun* 11: 37, 2020
- 43) Suzuki T, Aoki K, Shimokobe K, Omiya S, Funayama C, Takahashi T, Kato M: Age-related morphological and functional changes in the small intestine of senescence-accelerated mouse. *Exp Gerontol* 163: 111795, 2022
- 44) Fang T: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用 日本東洋医学雑誌 48: 7-15, 1997
- 45) Webster SG, Leeming JT: The appearance of the small bowel mucosa in old age. *Age Ageing* 4: 168-174, 1975
- 46) Hohn P, Gabbert H, Wagner R: Differentiation and aging of the rat intestinal mucosa. II. Morphological, enzyme histochemical and disc electrophoretic aspects of the aging of the small intestinal mucosa. *Mech Ageing Dev* 7: 217-226, 1978
- 47) Nalapareddy K, Nattamai KJ, Kumar RS, Karns R, Wikenheiser-Brokamp KA, Sampson LL, Mahe MM, Sundaram N, Yacyszyn MB, Yacyszyn B, Helmrich MA, Zheng Y, Geiger H: Canonical Wnt Signaling Ameliorates Aging of Intestinal Stem Cells. *Cell Rep* 18: 2608-2621, 2017
- 48) Pentimikko N, Iqbal S, Mana M, Andersson S, Cognetta AB, Suciu RM, Roper J, Luopajarvi K, Markelin E, Gopalakrishnan S, Smolander OP, Naranjo S, Saarinen T, Juuti A, Pietilainen K, Auvinen P, Ristimäki A, Gupta N, Tammela T, Jacks T, Sabatini DM, Cravatt BF, Yilmaz OH, Katajisto P: Notum produced by Paneth cells attenuates regeneration of aged intestinal epithelium. *Nature* 571: 398-402, 2019
- 49) Holt PR, Pascal RR, Kotler DP: Effect of aging upon small intestinal structure in the Fischer rat. *J Gerontol* 39: 642-647, 1984
- 50) Tan BL, Norhaizan ME, Liew WP, Sulaiman RH: Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Front Pharmacol* 9: 1162, 2018
- 51) Moorefield EC, Andres SF, Blue RE, Van LL, Mah AT, Santoro MA, Ding S: Aging effects on intestinal homeostasis associated with expansion and dysfunction of intestinal epithelial stem cells. *Aging (Albany NY)* 9: 1898-1915, 2017
- 52) Amitani H, Chiba S, Amitani M, Michihara S, Takemoto R, Han L, Fujita N, Takahashi R, Inui A: Impact of Ninjinyoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic (kl/kl) mice. *Front Pharmacol* 13: 973897, 2022
- 53) Egashira T, Takayama F, Yamanaka Y: Studies on pharmacological properties of Ninjinyoeito. Report 1. Free radical scavenging ability of Ninjinyoeito. *J Trad Med* 16: 108-115, 1999
- 54) Egashira T, Takayama F, Komatsu Y: Changes of materials that scavenge 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals in plasma by per-oral administration of Kampo medicine, Ninjinyoeito in rats. *J Pharm Pharmacol* 55: 367-371, 2003
- 55) Ozdemir A, Tumkaya L, Mercantepe T, Celik ST, Uyan M, Kalcan S, Demiral G, Pargal A, Yilmaz KE, Kilic YH: The protective effects of ginseng on x-irradiation-induced intestinal damage in rats. *Radiat Environ Biophys* 62: 395-402, 2023
- 56) Ahn TS, Kim DG, Hong NR, Park HS, Kim H, Ha KT, Jeon JH, So I, Kim BJ: Effects of Schisandra chinensis extract on gastrointestinal motility in mice. *J Ethnopharmacol* 169: 163-169, 2015
- 57) Hashimoto K, Satoh K, Murata P, Makino B, Sakakibara I, Kase Y, Ishige A, Higuchi M, Sasaki H: Components of Panax ginseng that improve accelerated small intestinal transit. *J Ethnopharmacol* 84: 115-119, 2003