

phil漢方

No. 108



特別対談

高齢者医療の課題に対し 漢方はなにができるか

一人参養栄湯を中心に
高齢者フレイルへの介入を考えるー



漢方臨床レポート

- 早期アルツハイマー病に対する人参養栄湯投与の意義
～3例の自験例を踏まえての考察～
- 女性がんサバイバーの不定愁訴に
柴胡加竜骨牡蛎湯が有効であった症例
- 高齢者の泌尿器科慢性骨盤痛症候群に対して
抑肝散加陳皮半夏が有効であった3症例
- 様々な患者背景の倦怠感に対する人参養栄湯の使用経験
- うっ血性心不全の浮腫に対する利尿薬と五苓散の併用効果
- 小児の一次性頭痛に対する五苓散の処方経験
- 五苓散が有効であった小児反復性めまいの4症例

特別対談

高齢者医療の課題に対し漢方はなにができるか

— 人參養栄湯を中心に高齢者フレイルへの介入を考える — … 3

国立長寿医療研究センター 荒井 秀典
兵庫医科大学 総合診療内科学 新村 健

漢方臨床レポート

早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義

～ 3例の自験例を踏まえての考察 ～ … 9

医療法人社団共生会 金谷平成クリニック 新井 鐘一

女性がんサバイバーの不定愁訴に 柴胡加竜骨牡蛎湯が有効であった症例 … 12

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター 堀場 裕子

高齢者の泌尿器科慢性骨盤痛症候群に対して 抑肝散加陳皮半夏が有効であった3症例 … 14

医療法人癒水会 会津クリニック 玉木 信

様々な患者背景の倦怠感に対する人參養栄湯の使用経験 … 18

ひろせクリニック 廣瀬 和幸

うっ血性心不全の浮腫に対する利尿薬と五苓散の併用効果 … 20

社会医療法人東和会 第一東和会病院 循環器内科 福西 貴代

小児の一次性頭痛に対する五苓散の処方経験 … 24

船橋夏見の杜クリニック 小西 孝典

五苓散が有効であった小児反復性めまいの4症例 … 26

目白大学耳科学研究所クリニック、目白大学 保健医療学部 言語聴覚学科 伏木 宏彰

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ^⑩

知っておきたい五苓散の基本と臨床のポイント … 29

熊本赤十字病院 総合内科/内分泌代謝科 加島 雅之

BASIC RESEARCH

老齡ゼブラフィッシュのフレイルに対する人參養栄湯の効果 … 33

河辺 ももこ¹⁾、黒田 英志²⁾、兵頭 駿希³⁾、宇都 奈々美²⁾

道原 成和¹⁾、千葉 殖幹¹⁾、塩崎 一弘⁴⁾、乾 明夫²⁾

1) クラシエ株式会社 漢方研究所、2) 鹿児島大学 歯学総合研究科 漢方薬理学共同研究講座

3) 鹿児島大学 連合農学研究科、4) 鹿児島大学 水産学部 食品生命科学分野/連合農学研究科

自然老化マウスの抑うつ様症状に対する人參養栄湯の有効性検討 … 40

クラシエ株式会社 漢方研究所 杉野原 武史、道原 成和、千葉 殖幹

(2025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

高齢者医療の課題に対し 漢方はなにができるか

— 人參養榮湯を中心に
高齢者フレイルへの介入を考える —

国立長寿医療研究センター 理事長
荒井 秀典 先生

兵庫医科大学 総合診療内科学 主任教授
新村 健 先生

高齢化が進むわが国において、速やかに解決すべき課題は多い。その一つに要介護状態の前段階にあるフレイルがある。行政や全国の自治体、多くの医療・研究機関が様々な角度からフレイル予防に取り組んでいるが、一般住民における認知度の低さや地域の温度差も課題として取り上げられている。さらに、フレイルへの介入についても多くの検討が進められているものの、コンセンサスを得るまでには至っていない。そのような状況において注目されているのが漢方である。そこで、高齢者医療のトップランナーとして活躍されている国立長寿医療研究センター理事長の荒井秀典先生と兵庫医科大学総合診療内科学主任教授の新村健先生に、「高齢者医療の課題に対し漢方はなにができるか」をテーマに人參養榮湯を中心にご対談いただいた。

I

高齢者を取り巻くフレイル — その現状と課題 —

フレイルの認知度はまだ高くない

荒井 高齢化が進むわが国ではフレイル/サルコペニアなど高齢化に伴う様々な課題の速やかな解決が求められています。本日のテーマであるフレイルは2014年に日本老年医学会が提唱してから10年が経過しましたが、まだ認知度は高くありませんし、医療現場においても適切なスクリーニングや診断および治療が行われているとは言えません。

そこで、老年医学がご専門で総合診療のお立場で診療・

研究をされている新村先生と、高齢者医療における現状の諸課題、さらにフレイルへの介入方法の一つとして期待されている漢方について考えたいと思います。

新村 フレイルは要支援/要介護の観点からも適切な対応が必要ですが、まだ多くの課題を抱えていることは荒井先生にご指摘いただいたとおりです。その一つにフレイルの認知度の低さがあります。

われわれが兵庫県洲本市のご協力で行ったアンケート調査によると、市民の約半数がフレイルの「言葉も意味も知らない」という結果であり(図1:次頁参照)¹⁾、啓発活動の必要性を痛感しています。

荒井 フレイルについては各地域において様々な啓発活動や予防活動が行われていますが、認知度を向上させるた



新村 健 先生

- 1986年 慶應義塾大学医学部 卒業 / 慶應義塾大学病院研修医・内科学
- 1990年 慶應義塾大学医学部助手・老年科学
- 1998年 米国Louisville大学内科・心臓研究部門 博士研究員
- 2001年 慶應義塾大学助手・医学部老年科学
- 2007年 慶應義塾大学医学部専任講師・内科学 (老年内科学)
- 2014年 慶應義塾大学医学部専任講師・内科学 (循環器内科学)
- 2014年 兵庫医科大学内科学総合診療科・主任教授

めの地道な活動が必要であると思います。

新村先生には洲本市でのアンケート調査の結果をご紹介いただきましたが、地域でのコホート研究を進めていらっしゃるとお聞きしています。

新村 われわれは、2015年から農村部のコホート研究によって将来のわが国の高齢化に向けて何か演繹できるよ

うなヒントが見つかるのではないかと考えて、本学の分院（兵庫医科大学ささやま医療センター）を拠点に、“丹波の黒豆”でも有名な丹波篠山市においてフレイルに着目した高齢者のコホート研究であるFESTA (Frail Elderly in Sasayama-Tamba Area) 研究を行っています²⁾。現在ご登録いただいた方が1,147人で、これまでに2回以上ご参加いただいた方が718人です(図2)。

本研究は、比較的農村部でのコホート研究であることに加え、歯科にもご協力いただいているという特徴があります。コホート研究における医科歯科連携については飯島勝矢先生が主催されている『柏スタディ』が有名ですが、本研究は比較的農村部での医科歯科連携にも重点を置いています。オーラルフレイルは数年後のフレイルの進行に関与する重要な要因であり、口腔機能を保持することは栄養や身体機能の維持に重要であることを報告をしています³⁾。

荒井 高齢者の老化コホート研究は多くありますが、農村部で医科歯科連携を取り入れたFESTA研究の成果を期待しています。

新村 フレイルの認知度には地域差がありますが、その背景には都市部と農村部の違いや行政の取り組みの格差などがその背景にあるかもしれません。一方で丹波篠山市は高齢化率が35.9%(2024年9月現在)と全国平均を上回っていますが、われわれの活動によって地域のみなさんの意識が変わってきている印象があります。

図1 フレイルの認知度 (意味の認知度)
—2022~2023年度 洲本市アンケート調査結果—

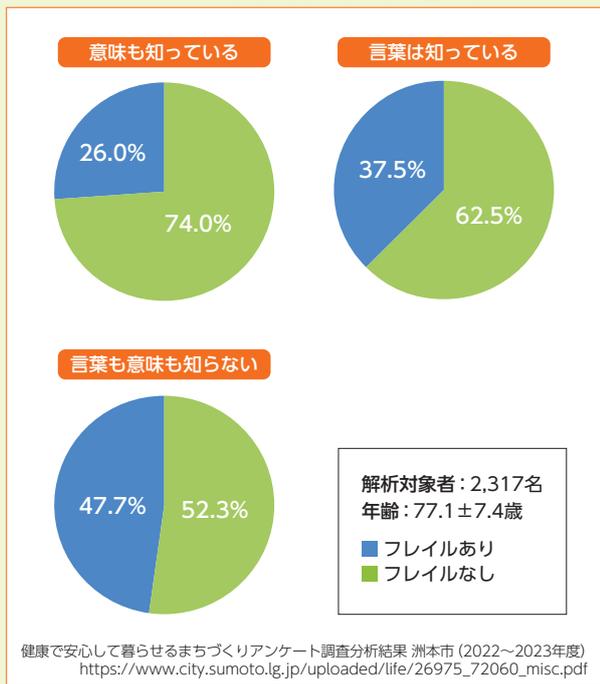


図2 FESTA研究

■ 研究の目的: フレイルの発症・進展・改善に寄与する要因(特に生活習慣)とフレイルに関連するバイオマーカー(血液指標)を、縦断的な調査研究により明らかにすること。

■ FESTA研究への参加者(2021年以降の参加者数)

	2021年	2022年	2023年	2024年	合計
初回参加者	12名	87名	51名	23名	1,147名 (総参加者数)
2・3・4回目の参加者	169名	252名	205名	197名	
年間総参加者数	181名	339名	256名	220名	

→これまでに2回以上研究に参加いただいた人数は718名。

■ FESTA研究の案内



新村 健 先生 ご提供

荒井 メディアにもフレイルを大きく取り上げていただいています。ご指摘のように地域性の違いもあると思います。たとえば、柏スタディが行われている千葉県柏市では地域における意識はかなり高いです。また、研究機関によるコホート研究が行われている地域における意識も高いという傾向があると思います。

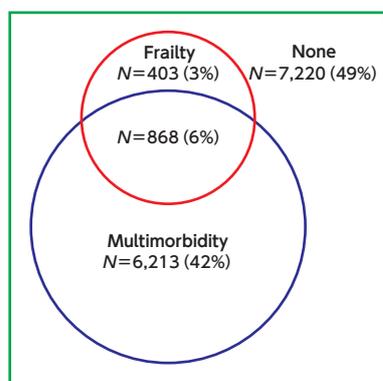
医療現場においてもフレイルの問題は多い

荒井 医療現場においては依然として疾患を中心に医療が行われており、フレイルに対して積極的に適切な診療が行われていないことが問題として挙げられます。各自治体や研究機関などによる啓発活動によってフレイルの一般住民の認知度が向上しても、一方では日々のご診療でお忙しい中でフレイルの評価や予防のための教育に時間を割くことは難しいという先生が多くいらっしゃることも大きな課題です。

地域住民の健康を守っておられる諸先生にもご参画いただいてフレイル予防に取り組んでいただけるような仕組みができなかなと考えており、われわれの施設でも尽力しているところです。

新村 私も医療者に向けてより幅広い啓発活動の必要性を感じています。海外の報告では地域在住高齢者におけるMultimorbidityに加えて身体的フレイルを抱える極めて高リスクな集団の存在が指摘されています(図3)⁴⁾。population approachとしてフレイルの認知度を高め、老年医学からより幅広い医学の分野に広げること、そして高リスクの患者さんを見落とさずに治療することも問題解決の突破口の一つになるのではないかと考えています。

図3 地域在住高齢者におけるMultimorbidityと身体的フレイルの割合



地域在住高齢者対象の9つの研究データを統合(n=14,704)

Daive L Vetrano, et al.: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 74: 659-666, 2019 (改変)



荒井 秀典 先生

1984年 京都大学医学部 卒業 / 京都大学医学部附属病院 内科
 1991年 京都大学医学部 老年科 助手
 1993年~1997年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校
 ポストドクトラルフェロー
 1997年 京都大学医学部 老年内科 助手
 2003年 京都大学大学院医学研究科加齢医学 講師
 2015年 国立長寿医療研究センター病院 副院長 (2018年 病院長)
 2019年 国立長寿医療研究センター 理事長

荒井 フレイルの診断基準が世界的に統一されていないこと、フレイルのメカニズムが十分に解明されていないことも問題として挙げられます。たとえば、血液バイオマーカーについての検討はされていますが、まだ診断に寄与するにはいたっていません。介入方法についても、食事療法や運動療法についてはある程度のコンセンサスは得られているものの、治療薬に関するエビデンスが不十分であることは否めません。

II フレイルへの介入 -予防・対策-

フレイル対策には地道な活動が必要

荒井 フレイル予防については、「通いの場」の推進など地域住民の意識を高めていただくような国の施策も各地域で浸透しつつありますが、まだ十分とは言えません。一方で、取り上げられることの多い柏スタディは市民の方が「フレイルサポーター」として市民を啓発するという仕組みを作っており、さらに同様の活動が日本全国の自治体で導入されています。このほかにも各地域の自治体でいろいろな形でフレイル予防に取り組まれています。

われわれの施設でもコロナ禍を機により多くの方に楽しく健康づくりに取り組める「オンライン通いの場」⁵⁾というアプリケーションを2023年9月にオープンしました。

実際にアプリをご利用いただき日頃のフレイル予防につなげていただきたいと思います。

新村 われわれもいろいろな自治体と一緒に公開講座や通いの場などに取り組んでいるのですが、男性の参加率が低いことや、フレイル予防に熱心に取り組まれる方とフレイルそのものをご存じない方の格差があることなど、解決すべき課題も多くあります。

そこで最近始めた取り組みに、「ASHIYA健康通信講座」⁶⁾があります。これは、芦屋市社会福祉協議会と本学、甲南女子大学が共同で開講した通信講座です。受講者には毎月テキストをお渡しして課題に取り組んでいただき、あるいはオンライン面談などをおして楽しく学習できるようなプログラムを作り、その運用をしています。

荒井 非常に興味深い取り組みだと思います。ただ、これらの活動によってただちに住民の行動変容につなげることは難しいだけに、地道な取り組みが必要だと思います。

新村 これらの活動には、介護予防の中核を担う保健師さんや理学療法士さんなどのコメディカルの役割が非常に大きいという印象を持っています。住民の行動変容や意識の変革には地道な活動が必要であることはご指摘のとおりですが、各自治体の取り組みが何らかの大きなムーブメントになればよいと思います。

荒井 本日のテーマでもある漢方薬は、わが国では西洋医学の医師が日常の保険診療で使用できるという特徴があります。そういった特徴をどのように発信していくかということについても、今後われわれには求められるのではないかと考えています。

III フレイルへの介入と漢方 —特に人參養榮湯の可能性—

兵庫医科大学が実施した 人參養榮湯の後方視的研究

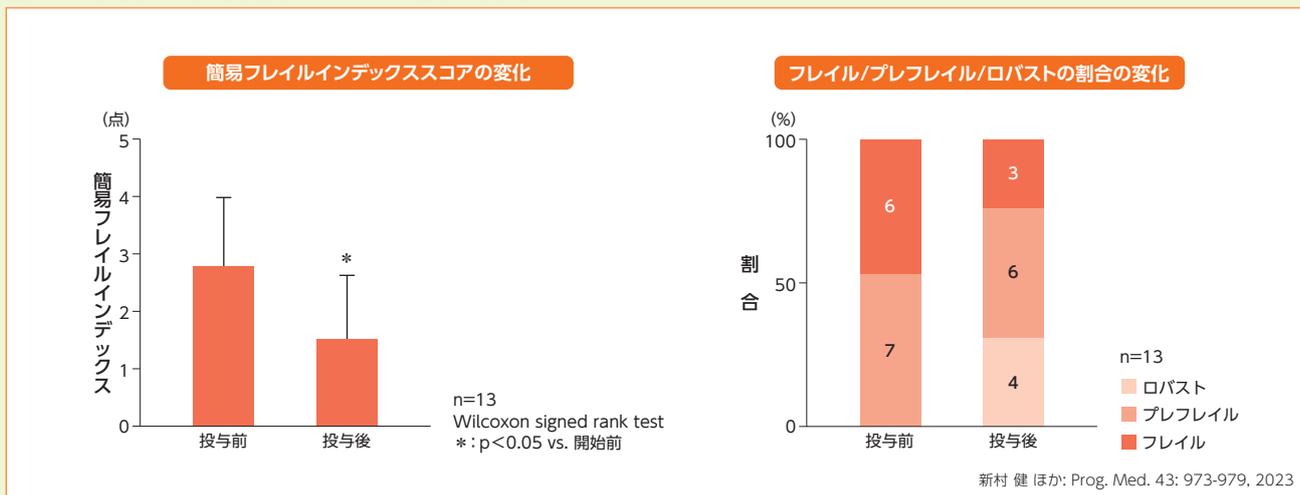
新村 実臨床においてはいろいろな症状を伴うフレイルの患者さんが多くいらっしゃいますし、そのような患者さんへの有力な介入手段の一つに漢方があることは荒井先生のご指摘のとおりだと思います。そこでわれわれは人參養榮湯の抗フレイル効果を臨床的に検証する目的で後方視的研究を実施しました⁷⁾。

対象は2019年4月から2021年10月の間に、J-CHSによるフレイル診断または簡易フレイルインデックスによるフレイル診断でフレイル/プレフレイルと診断した65歳以上で独歩可能な患者さんです。人參養榮湯の処方を受けた患者さん20例のうち、脱落7例を除いた、24週間以上継続して服用できた13例を解析対象者としました。

年齢中央値は76歳[74~80]、性別は男性4例・女性9例、BMIは22.4±2.8kg/m²であり、簡易フレイルインデックスは2.8±1.2点、フレイル6例・プレフレイル7例でした。

その結果、簡易フレイルインデックスは24週後には有意な改善が認められ、4例がロバストとなりました(図4)。体重、BMI、MMSEではスコアの変化はありませんが、握力は測定した9例で有意な改善が認められました(図5)。また、転倒不安問診表による評価では「お風呂に入るとき」「椅子から立ったり座ったりするとき」「家の周りを歩くとき」に有意な改善が認められ、食生活に関する質問票による評価では「食欲」および食事に関して「朝食、昼食、夕食は同じ量を食べていますか」で有意な改善が認められました。このような結果から人參養榮湯の抗フレイル効果が明

図4 人參養榮湯投与前後のフレイル指標の変化



らかにされ、さらに食欲不振、筋力低下、易疲労感、身体活動度低下の改善効果を介してフレイルの悪循環を断ち切る効果を有する有用な薬剤であることが示されました。

さらに、簡易フレイルインデックスの改善例9例と不変または悪化群4例の背景を確認すると、不変または悪化群は高齢で、BMIは低い傾向があったことから(図6)、高齢で痩せが進行している方には証なども踏まえたより積極的な介入が必要かもしれません。

荒井 後方視的な研究なので限界があるとはいえ、人参養栄湯の可能性を示したという点では素晴らしいデータだと思いました。

新村 本研究の報告後も「調子がいいよ」と人参養栄湯の服用を継続されている方もいらっしゃいます。ただ、漫然と処方するのではなく、どこかの時点で人参養栄湯の継続可否を再評価することも必要だと思っています。

図5 人参養栄湯投与前後の握力の変化

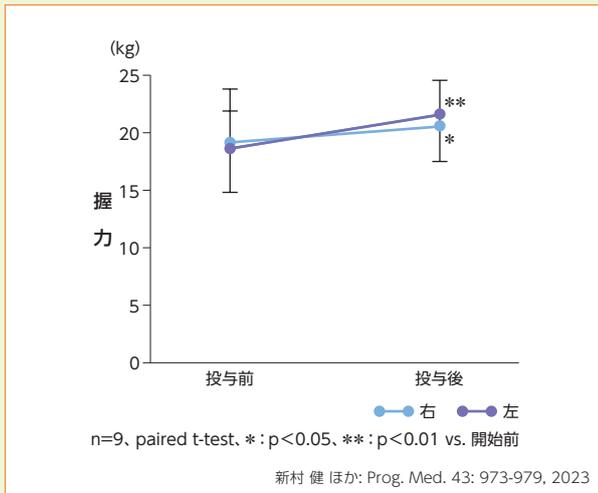


図6 人参養栄湯のResponder、Non-responderとは？

簡易フレイルインデックスの変化	改善群 (n=9)	不変または悪化群 (n=4)
年齢(歳)	75.0±3.2	79.3±3.0
性別(男性:女性)	3:6	1:3
BMI(kg/m ²)	23.2±2.9	20.7±2.1
内服薬数	3.0±2.2	4.3±1.3
治療前簡易フレイルインデックス(点)	3.0±1.4	2.3±0.5
治療開始前MMSE(点)	28.0±0.9	27.7±0.1
治療前転倒不安問診票(家の周りを歩く時:点)	2.9±2.5	3.6±3.4
治療前食生活質問票(食欲:点)	1.9±0.8	2.0±0.8

高齢、痩せの場合、補剤だけでは弱いかな
新村 健 先生 提供(未発表データ)

IV これからの高齢者医療 —フレイルへの介入に漢方を活かす—

荒井 フレイルへの介入は栄養療法と運動療法が基本となりますが、それだけでは十分とは言えないケースが少なくありません。たとえば、疲労感や不眠などフレイルに伴うが中心的な症候ではないというような場合には漢方薬が効果を示す症例があります。疲労倦怠を伴う場合には人参養栄湯を中心とした補剤、精神不安や不眠を伴う場合には加味帰脾湯の活用が考えられます。実際に加味帰脾湯の服用によって睡眠の質が改善したという方もいらっしゃいましたが、睡眠の質の改善がフレイルの改善にもつながることが期待できます。このほかにも、牛車腎気丸を一定期間使用することによって筋肉の機能の改善が期待できると思います。そして、このように漢方薬を適切に選択することで、フレイルの悪循環から脱却できれば漢方薬の服用が必要なくなるケースがあるかもしれません。

現在、フレイル/サルコペニアの治療薬の開発が進んでおり、これらの病態の改善を目的としたアプローチも将来的には可能になるかもしれませんが、現在、臨床現場で使用可能な薬剤として漢方薬がありますから、それをうまく有効に活用することがわれわれ臨床医に求められると思います。

新村 人参養栄湯の検討結果をご紹介しましたが、フレイルに対する漢方の適応を考えると、たとえば虚証という病態に補剤をどのように使い分けるかということを実地医家の諸先生にもお伝えできるエビデンスを示すことができれば、より漢方の効果を実感していただけたと思います。人参養栄湯には、補気・補血作用を有する生薬に加えて遠志・陳皮・五味子という非常に特徴的な成分が含まれていますので、精神不安や睡眠障害、認知機能低下に対しても何らかの効果が期待できると思います。

われわれの研究ではこのようなプラスアルファの効果をお示しするには至りませんが、より多くの臨床経験からエビデンスを蓄積することで、適切に漢方薬を選択できるようになることが期待されます。具体的には、患者さんの証やプロフィールに合わせて漢方薬の使い分け、さらに補剤だけでは効果が不十分な方には八味地黄丸など腎虚に適応する漢方薬へ切り替えるというように、「このようなケースにはこの漢方薬を」というようなよりわかりやすい実臨床の指標をお示しできるようにお手伝いをしたいと考えています。

荒井 高齢化の進展が続きますからお元気な高齢者を増やす必要があります。その中でフレイルという問題は診療

現場において非常に重要な位置を占めるようになってきています。

フレイルへの介入については標準的な非薬物療法に加えて、われわれは漢方という選択肢を持っています。実地医家の諸先生がフレイルに対して適切な漢方薬を用いるかということがより重要になってきますので、そのためにわれわれはしっかりとしたエビデンスを作っていくことが求められていると思っています。

新村 フレイルは老年医学に限らず、すべての領域において決して無視できない病態であることは間違いありません。さらにフレイルに対する基本的なアプローチに加えて漢方薬も有力な選択肢になると思います。そのためには、各領域からフレイルに対するアプローチのエビデンスの構築を進め、わが国ならではのフレイルに対する治療戦略を確立し、わが国から世界へと発信していくことも重要ではないかと思えます。

**【参考文献】**

- 1) 健康で安心して暮らせるまちづくりアンケート調査分析結果、洲本市(2022-2023年度)
https://www.city.sumoto.lg.jp/uploaded/life/26975_72060_misc.pdf
- 2) 新村 健: FESTA研究. 老年内科 4: 400-404, 2021
- 3) 長谷川陽子 ほか: 丹波圏域在住高齢者における転倒リスクと口腔機能の関連性. 老年歯学 32: 468-476, 2018
- 4) Davide L Vetrano, et al.: Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2019 Apr 23;74(5):659-666. doi: 10.1093/gerona/gly110.
- 5) オンライン通いの場: <https://www.ncgg.go.jp/ri/lab/cgss/kayoinoba/home-a.html>
- 6) ASHIYA健康通信講座: <https://test-ashiyapos.my.canva.site/web>
- 7) 新村 健 ほか: フレイル高齢者における人參養榮湯投与の有効性に関する後方視的研究. Prog Med. 43: 973-979, 2023

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 撮影：上野 英和

早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義 ～3例の自験例を踏まえての考察～

医療法人社団共生会 金谷平成クリニック（静岡県） 新井 鐘一

BPSDの1つであるアパシーは早期アルツハイマー病（軽症のアルツハイマー病あるいは健忘性軽度認知障害）の段階からよくみられる。アパシーは食欲不振や倦怠感を伴うことが多く、長引くと体重減少をきたし、さらには血虚の状態に陥ることが危惧される。そのため筆者は人參養栄湯を早期アルツハイマー病へ投与することが多い。本稿ではアパシー症状、食欲不振に対して人參養栄湯が奏効した早期アルツハイマー病の2例と同症状を有し人參養栄湯と抗Aβ抗体薬療法を併用した早期アルツハイマー病の1例を報告する。それらを踏まえて早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義について考察する。

Keywords 人參養栄湯、早期アルツハイマー病、アパシー、抗Aβ抗体薬

緒言

昨今、軽度認知障害(MCI)から軽症アルツハイマー病(早期アルツハイマー病)に対する抗Aβ抗体薬(レカネマブおよびドナネマブ)が承認され、アルツハイマー病の早期診断、早期治療が着目されてきている¹⁾。

アルツハイマー病の初期症状は最近のことを覚えることができない、同じことを何度も繰り返し聞く、日付が分からない等の中核症状に加え、活気・意欲の低下、無気力、口数の減少など行動・心理症状(BPSD)の陰性症状であるアパシーもよくみられる²⁾。したがって早期アルツハイマー病の薬物治療としては中核症状の進行抑制と同時にアパシーの改善も肝要であると考えられる。

今回、アパシー症状、食欲不振を有した早期アルツハイマー病に対して人參養栄湯を投与した3例を経験した。その内、2例はドネペジルを先行投与、1例は抗Aβ抗体薬療法開始前に人參養栄湯を投与した。それを踏まえて早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義について考察する。

症例1 70歳台後半 女性 身長152cm、体重43.5kg

【主訴】 もの忘れ、何もしたくない、食欲不振

【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 元来、高血圧、脂質異常症にて定期的に当院受診中であった。1年前から外来受診日を間違える、内服管

理ができないなどの症状が出現し、家族の勧めで当院のもの忘れ外来で精査した。MMSEは26点(時間に関する見当識-1、計算-1、遅延再生-2)、MRIにて側頭葉内側の軽度の萎縮を認め、早期アルツハイマー病と診断し、ドネペジル塩酸塩を開始した。その後、内服は家族管理、外来も家族と一緒に受診するように指導し、穏やかに過ごしていた。しかし、半年前に親友が突然他界。またコロナ禍も重なり、家に籠りがちとなり何もしたくない、食欲がない状態となった。

【漢方医学的所見】 体格はやや小太りから痩せ型に変化。倦怠感が目立つ。顔色がやや悪く皮膚は乾燥している。便通は1行/日。脈候はやや沈、細、虚。舌候は淡紅。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は認めないが、小腹不仁が軽度あり。

【経過】 家族に付き添われて受診。以前と比べ表情が乏しくぼーっとした感じであった。ドネペジル塩酸塩 5mg内服中で、MMSEは23点(時間に関する見当識-2、計算-2、遅延再生-2、言語-1)、と低下し、vitality indexは6点(起床1、意思疎通1、食事1、排泄2、リハ・活動1)であった。クラシエ人參養栄湯エキス細粒(以下、人參養栄湯)7.5g/日(分2)を追加したところ、4週後には食欲が出るようになり、投与8週後には笑顔も見られるようになり、3ヵ月前からアパシーのため中止していたデイサービスを再開できるようになった。vitality indexは9点(起床2、意思疎通1、食事2、排泄2、リハ・活動2)に改善した。また投与半年後のMMSEも23点から25点(時間に関する見当識1、遅延再生1)まで改善していた。

症例2 80歳台後半 女性 身長147cm、体重39.5kg

【主 訴】 食欲がない、元気がない

左大腿骨頸部骨折の術後のため杖歩行で要介護1の状態
で、通所デイケアを利用中であった。最近、衣類の分別が
できない、言ったことを忘れるなどの症状があり紹介にて
当院受診。MMSEは25点、症状は中核症状のみでBPSD
は認めなかった。MRIで側頭葉内側の軽度萎縮を認める
が、明らかな脳血管障害は認めなかった。早期アルツハイ
マー病と診断し、ドネペジル塩酸塩を開始した。しばらく
問題なく経過していたが、同居の夫が突然他界。これを契
機に身体がだるく家の中で臥床することが多くなった。元気
がなく、食欲もなくなっていた。

【漢方医学的所見】 体格は痩せ型。便秘があり下剤を内服
中。脈候は沈、細、洪、虚。舌候は淡紅。軽度の舌下静脈
の怒張を認める。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は認め
ないが、小腹不仁が目立つ。

【経 過】 家族に付き添われて受診。以前と比べ表情が乏
しく、苦悶状であった。vitality indexは5点(起床1、意
思疎通1、食事1、排泄2、リハ・活動0)であった。抗うつ
剤の投与も考えたが、高齢者で身体機能も低下しているの
で、人参養栄湯 7.5g/日(分2)を開始したところ、4週後
には食欲が出るようになり、投与8週後の外来受診時には
以前と同じように笑顔で診察室に入り話すようになって
いた。vitality indexは9点(起床2、意思疎通1、食事2、
排泄2、リハ・活動2)に改善した。なお、MMSEは25点
で変化は認めなかった。

症例3 70歳台後半 女性 身長151cm、体重42.5kg

【主 訴】 やる気がしない、食欲低下、もの忘れ

【既往歴】 特記事項なし

高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症にて他院で加療中。1年
前にご主人が大病を患い、介護が大変となり、疲れてやる
気がしない、意欲低下がみられた。最近になり食欲低下と
何度も同じ事を聞く、物をしまった場所を忘れるなどの
もの忘れ症状がみられるようになり当院へ紹介となった。

【漢方医学的所見】 体格はやや痩せ型。倦怠感がある。便秘
は1行/日。脈候はやや沈、細、虚。舌候は淡紅。舌下静

脈怒張は目立たない。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は
認めないが、小腹不仁が軽度あり。

【経 過】 家族に付き添われて受診。MMSEは24点、
CDRは0.5点。

vitality indexは6点(起床2、意思疎通1、食事1、排泄2、
リハ・活動0)であった。MRIでは側頭葉内側の萎縮は軽
度、FLAIR法では大脳白質の虚血性変化は軽度、T2スター
では微小出血や陳旧性出血は認めなかった。以上の結果か
ら食欲不振とアパシーを伴う早期アルツハイマー病と診
断し、まず人参養栄湯 7.5g/日(分2)を開始した。本例は
レカネマブ投与の適応の可能性があるため、本人、ご家族
へ十分に説明し、レカネマブ投与認定施設の藤枝平成記念
病院へ紹介した。同院で髄液検査施行されAβ 42/20の低
値が証明され、レカネマブの点滴治療が開始された。人
参養栄湯投与8週後の外来受診時には食欲低下は改善し、意
欲も湧いてきていた。vitality indexは9点(起床2、意
思疎通1、食事2、排泄2、リハ・活動2)に改善し、投与継続
中である。意欲のある状態が維持できており、現在までレ
カネマブ点滴治療を12回施行(開始から半年)できている。
なお、MMSEは24点、CDRは0.5点であり、開始前と変
化なく経過中である。

なお、今回報告した3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。

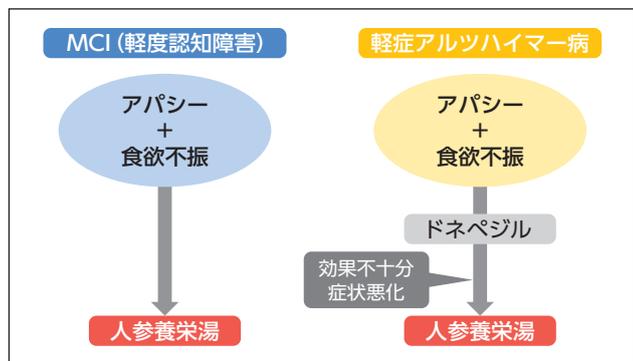
考 察

はじめの2症例は早期アルツハイマー病の治療として先
行してドネペジル塩酸塩が投与されていたにも関わらず
経過中に食欲不振とアパシーの悪化を生じ、それに対して
人参養栄湯を投与し、vitality indexが3~4点上昇、アパ
シーの改善をもたらすことができた。人参養栄湯のアルツ
ハイマー病に対する効果には①食欲低下を伴うBPSD陰性
症状、すなわちアパシーの改善、②中核症状の短期記憶障
害の改善の2つが期待できると考えられている。食欲低下
とアパシーは負のサイクルを形成し、その悪循環により体
重が減少し、血虚が進むと考えられている。人参養栄湯は
『太平惠民和劑局方』が原典であり、食欲低下や下痢、四肢
倦怠など脾肺の気虚に頻用されてきており、それらに効果
があるのはよく知られている。人参養栄湯は上記の負のサ
イクルを断ち切ることにより、アパシーの改善に間接的に

寄与していると考えられる。さらに、人参養栄湯の構成生薬である白朮と遠志は抗うつ作用^{3,4)}、陳皮は抗不安作用⁵⁾を有しており、人参養栄湯はアパシーの改善に直接的に寄与していると考えられる。このように人参養栄湯は食欲低下の改善(間接的寄与)と抗うつ作用や抗不安作用(直接的寄与)によりアパシーの改善をもたらしていると考えられる。次に中核症状の短期記憶障害の改善については以下の機序が推測されている。アルツハイマー病はミエリン鞘の変性や減少の結果、認知症の原因となる軸索の機能障害が生じていると考えられている。それに対して人参養栄湯は、その構成生薬である陳皮のヘスペリジンやナリルチンが、ミエリン塩基性蛋白質(myelin basic protein)とミエリン形成の分子機構のトリガー分子であるFcR γ /Fynを活性化させることで、変性したミエリンの回復をきたし、認知機能維持または改善に働くと考えられている^{6,7)}。また遠志は前脳基底核細胞内のコリンアセチルトランスフェラーゼを活性化し、アストロサイトからの神経成長因子の分泌を促進させる作用があることが知られている⁸⁾。以上の理由から筆者はこの2症例のように今まではアパシーを伴う早期アルツハイマー病の治療としてドネペジル塩酸塩と人参養栄湯を併用することが多かった(図1)。

一方、3症例目は早期アルツハイマー病に対してレカネマブ治療が可能となった2024年1月以降の患者である。レカネマブおよびドナネマブの抗A β 抗体薬はドネペジル塩酸塩とは異なり、アパシーの改善を期待することはできな

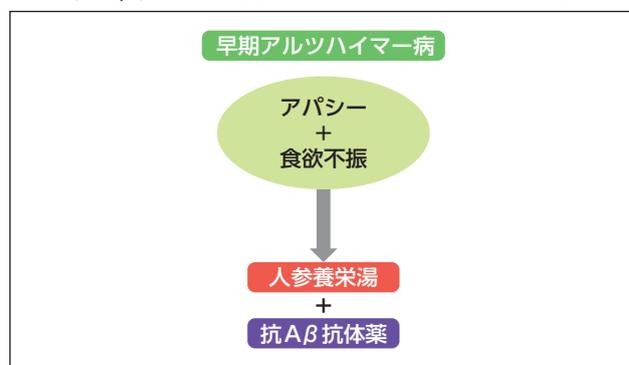
図1 私の従来の早期アルツハイマー病に対する薬物療法



い。上述したように早期アルツハイマー病の治療はアパシーの改善も重要であるので、筆者は抗うつ剤より安全性の高い人参養栄湯の投与をまず開始した。それにより vitality indexが3点上昇、アパシーは改善し、現在もレカネマブ治療を継続中である。

今後、抗A β 抗体薬による治療を選択する早期アルツハイマー病の患者が増えてくると考えられる。その際、食欲不振を伴うアパシーを併発している場合には積極的に人参養栄湯を併用していく所存である(図2)。

図2 抗A β 抗体薬登場後の早期アルツハイマー病の治療戦略



【参考文献】

- 1) C.H. van Dyck, et al.: Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 388: 9-21, 2023
- 2) Mirakhor A, et al.: Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 19: 1035-1039, 2004
- 3) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 24: 40-45, 2005
- 4) Yuan Hu, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J pharm Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 5) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 - 抗不安作用に関して -. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 6) Seiwa C, et al.: Restoration of FcR γ /Fyn signaling repairs central nervous system demyelination. J Neurosci Res 85: 954-966, 2007
- 7) Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. Psychogeriatrics. 2015 [doi: 10.1111/psyg.12125]
- 8) Yabe T, et al.: Induction of NFG synthesis in astrocytes by onjisaponins of Polygala tenuifolia, constituents of Kampo (Japanese herbal) medicine. Ninjin-yoei-to. phytomedicine 10: 106-114, 2003

女性がんサバイバーの不定愁訴に 柴胡加竜骨牡蛎湯が有効であった症例

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター（東京都） 堀場 裕子

女性のがんサバイバーは、手術や術後の追加治療の影響でホルモンバランスが大きく乱れることから不定愁訴を有する患者さんが多い。そのため、患者さんが健やかに過ごしてゆくために漢方治療は不可欠である。がんサバイバー患者さんの腹診の特徴として、胸脇苦満、腹部動悸のサインが多く見られることから筆者は柴胡加竜骨牡蛎湯を選択することが多い。本稿では、女性がんサバイバー患者さんの不定愁訴に有効であった3症例を提示し、不定愁訴に対する漢方治療について考察した。

Keywords 柴胡加竜骨牡蛎湯、女性がんサバイバー、更年期症候群、胸脇苦満

はじめに

女性に特有の乳がん、子宮がんの罹患数はそれぞれ第1位と第5位である。またそれぞれの5年生存率は90%、80%を超えており、女性がんサバイバーは非常に増えていると考えられる。そんな女性がんサバイバーにとって、その後長く続く人生を健やかに過ごしていくことは容易ではない。なぜなら、がん手術や術後の追加治療の影響でホルモンのバランスが大きく乱れるからだ。実際に私がいる漢方外来にも女性がんサバイバーの患者さんがさまざまな不調で受診されている。がん治療後に続く人生を健やかに健康で送れるようにサポートするのに漢方治療は欠かせない存在だと思っている。

柴胡加竜骨牡蛎湯を選択する理由

女性がんサバイバーに限らず、不定愁訴で悩む女性は多く、肩こり、冷え、むくみ、いらいら、不眠、肌荒れ、便秘など症状も程度も多彩である。中でも多い主訴がいらいらやのぼせであり、ホルモンバランスの乱れが原因でおこる更年期症候群の症状である。更年期症候群で頻用される処方として当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、加味逍遙散が非常に有名であり、さらに温経湯や女神散なども処方されることがある。

漢方薬を選択する場合、問診はもちろん、腹診は重要である。がんサバイバーの患者さんの腹診では、胸脇苦満と腹部動悸というサインが見られることが多くある。胸脇苦満は季肋部から脇腹が膨満し、圧迫感があって苦しい状態

あるが、腹診の際にこの部分を按压すると抵抗があり、患者さんは圧痛を訴える(図1)。胸脇苦満が認められた場合は、柴胡という生薬を含む漢方薬を使用する際の重要な目標となる。とくに柴胡と黄芩の2味を主役とした柴胡剤のグループから選択するとよい。その中でも比較的腹力強く腹部動悸も触知された時には柴胡加竜骨牡蛎湯がよい適応になる。腹證奇覽の柴胡加竜骨牡蛎湯のイラストには胸脇部の広範囲の張りや膈上の腹部動悸が描かれている(図2)¹⁾。クラシエの柴胡加竜骨牡蛎湯は動悸、不安、不眠、神経症、更年期神経症などに適応がある。また少量の大黃が含まれているため便秘にも効果がある。薬徴には大黃は集結している毒を下す、と記載されている²⁾。身体に溜まっている不要なものを大便として排出する作用としてとても重要な生薬と考えている。下剤としての生薬のイメージが先行するが、大黃には下剤としての作用だけではなく、向精神作用を持つことも知られている³⁾。

図1 胸脇苦満

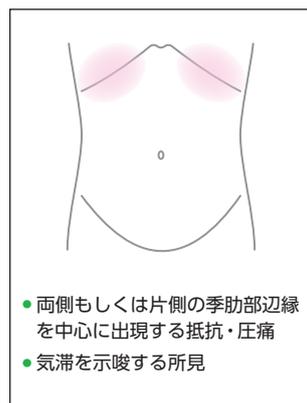


図2 腹證奇覽の柴胡加竜骨牡蛎湯



実際の症例

症例1 39歳 女性 主訴：いろいろ、ほてり

【既往歴】 38歳で右乳がんにて右乳房部分切除を施行した。追加治療としてホルモン治療を始めたところ月経が停止し、いろいろやほてりが出現した。しばらく様子を見ていたが改善傾向がないため、漢方治療を希望し受診された。

【問診】 月経痛、乳がん術後から便秘傾向(適宜下剤内服)、肩こり

【腹診】 腹力やや実、胸脇苦満、腹部動悸

【経過】 初診時にクラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒 6.0gを3包/日で処方した。2週間後、便通が良くなった。1ヵ月後、いろいろとほてりが軽減した。

症例2 50歳 女性 主訴：ほてり、不眠、いろいろ

【既往歴】 もともと月経困難症にて桂枝茯苓丸を内服中であつた。49歳で子宮体がんと診断され子宮全摘と両側付属器切除術を施行した。人工閉経しほてりが出現し、ほてりのため寝つきが悪くなり、頻回に目が覚めるようになった。眠りが特に悪いと翌日のいろいろやほてりが悪化する。

【腹診】 腹力中間、胸脇苦満、腹部動悸、左右の瘀血の圧痛

【経過】 桂枝茯苓丸にクラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒 6.0g/日を追加した。3週間後、寝つきと中途覚醒が改善した。よく眠れるようになり、いろいろやほてりが軽減した。

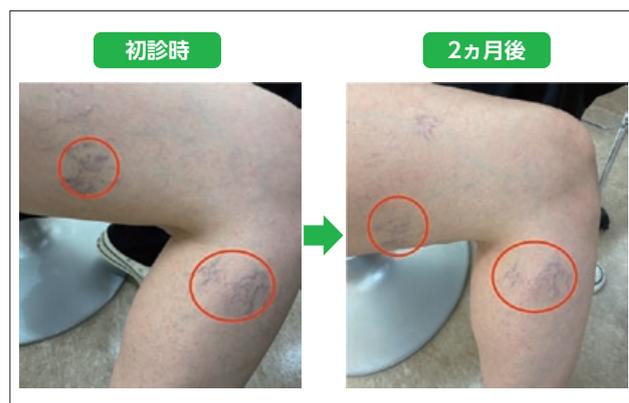
症例3 63歳 女性 主訴：頭痛、動悸、高血圧

【既往歴】 42歳時に卵巣がんにて子宮全摘+両側付属器切除術を施行した。その後ホルモン補充療法を行ったが、10年を区切りに一旦終了した。ホルモン補充療法を終了して3年目頃から週1回程度の頭痛や動悸が出現し、血圧が少しずつ高くなってきた。血圧は平均130/90mmHg台である。降圧剤の内服を勧められたが漢方治療を希望し漢方外来を受診した。

【経過】 便秘の自覚はなかったがクラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒 6.0g/日を処方した。すぐに便が多く出るようになった。1ヵ月後頭痛と動悸の頻度が減った。3ヵ月後、血圧が平均120/80mmHg台で若干下がってきた。現在も同処方を継続内服中である。

症例3の下腿の写真を図3に示す。赤丸で囲んだのは細絡と言われる血流が悪い時に現れやすい漢方医学的な所見である。柴胡加竜骨牡蛎湯により、便通が良くなり血圧が低下したことから血流が改善したことが分かる。それに伴い下腿の細絡も範囲が狭くなり目立たなくなっている。

図3 症例3



クラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯の効果又は効能は「精神不安があつて、どうき、不眠などを伴う次の諸症：高血圧の随伴症状(どうき、不安、不眠)、神経症、更年期神経症、小児夜なき」とされている。

神経症にも有効であり、症例2のように不眠に対しても効果がある。

柴胡加竜骨牡蛎湯は黄芩が含まれている。黄芩は肝機能障害が起こるリスクが他の生薬に比べて高いため、定期的な採血で異常がないことを確認しておく心安だ。

なお、提示した症例において本剤に起因すると思われる副作用は見られなかった。

さいごに

大塚敬節先生は「漢方診療三十年」の中で肩こりやめまい、帯下、便秘などで悩む女性を柴胡加竜骨牡蛎湯で治療している。また別の女性の産後のめまいや動悸なども柴胡加竜骨牡蛎湯で改善していることも記載している⁴⁾。今回は女性がんサバイバーの症例のみを提示したが、がん以外の疾患や男性にも処方することは多くある。月経困難症や更年期症候群、ストレスによるいろいろや不眠などに対して、加味逍遙散や桂枝茯苓丸、抑肝散などで症状の改善が不十分である場合などがあるかもしれない。そんな時はぜひ柴胡加竜骨牡蛎湯への変更を検討していただくと良いのではないだろうか。

【参考文献】

- 1) 腹証奇覧 稲葉文礼
- 2) 薬徴 吉益東洞著 たにぐち書店 p.94
- 3) 西岡五夫: 大黃の向精神作用. 日東医誌 46: 631-644, 1996
- 4) 漢方診療三十年 大塚敬節著 創元社

高齢者の泌尿器科慢性骨盤痛症候群に対して抑肝散加陳皮半夏が有効であった3症例

医療法人癒水会 会津クリニック (福島県) 玉木 信

西洋薬でコントロールが不良であった高齢者の泌尿器科慢性骨盤痛症候群 (UCPPS) に対し抑肝散加陳皮半夏を追加投与したところ、痛み・不快感、排尿症状や精神状態に有効であった3症例を経験した。そのうち1例は、痛み・不快感や排尿症状の再燃を抑制している可能性が示唆された。抑肝散加陳皮半夏はUCPPSに付随する症状に対して一定の効果を有し、治療選択肢の一つになり得ると考えられる。

Keywords

抑肝散加陳皮半夏、泌尿器科慢性骨盤痛症候群 (UCPPS)、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群 (CP/CPPS)、間質性膀胱炎/膀胱痛症候群 (IC/BPS)

緒言

泌尿器科慢性骨盤痛症候群 (UCPPS) は、特徴的な症状として骨盤・泌尿生殖器・外性器などの慢性的な痛み、下部尿路症状を伴う疾患であり、慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群 (CP/CPPS) および間質性膀胱炎/膀胱痛症候群 (IC/BPS) を含むと定義される。

どちらの疾患も薬物治療では寛解や増悪を繰り返す症例が存在する。また、精神的ストレスの影響を受けやすく、疾患の発症や延長、身体的症状の併発も報告されている^{1,2)}。

当院では、CP/CPPSとIC/BPSに対して初めに西洋薬で治療を行い、難治症例には漢方薬を併用している。

今回は、西洋薬治療に抵抗性を示したCP/CPPSやIC/BPSの痛み・不快感や排尿症状、精神状態に対する効果を期待してクラシエ抑肝散加陳皮半夏 (YKCH) 7.5g/日 (分2) を追加投与した3症例を報告する。症状の推移は、CP/CPPSに国際前立腺症状スコア (IPSS)、QOLスコアおよび慢性前立腺炎症状スコア (NIH-CPSI) を用い、合計点が25%あるいは6ポイントの減少を判断基準の一つとした³⁾。IC/BPSにO'Leary and Santの質問票の追加の質問と、精神状態にPHQ-9を用いた。

症例1 CP/CPPS (カテゴリーⅢB ; 非炎症性) 70歳 男性

【主訴】 下腹部や膀胱周囲や排尿時の痛み、頻尿、尿意切迫感、尿切れの悪さ

【現病歴】 当院にてX年Y-1月 (-4週) に、ナフトピジル、

セルニチンポーレンエキス、スプラタストトシル酸塩、ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤、デュロキセチン、ミラベグロンを投与。X年Y月 (0週) にIPSS (25点) とQOL (5点) が重症と判定され、特に残尿感、昼間頻尿、尿意切迫感、尿勢の弱さ、尿のための腹圧の頻度の上昇がみられた。また、陰茎の先端や腰の下、下腹部や膀胱周囲に排尿時の痛みを訴えており、西洋薬ではコントロール不良と判断し、頻尿に伴う不眠の訴えがあったためYKCHを追加投与した。

【経過】 NIH-CPSIの経過を図1に示した。痛み・不快感については、2週目に症状の頻度と程度の低下を認めた。10週目には、陰茎の先端や排尿時の痛みが消失し、症状の頻度と程度がさらに低下した。この患者は同処方22週目まで追跡調査しており、10週目以降で痛み・不快感、排尿症状の再燃が見られた期間も存在した。しかし、22週目までに痛み・不快感の消失、排尿症状の軽快が確認されている。合計スコアは痛み・不快感と同様に推移し、22週目には軽減と判断されるまでに改善した。また、IPSS (15点) とQOL (4点) は中等症と判定された。

症例2 CP/CPPS (カテゴリーⅢA : 炎症性) 90歳 男性

【主訴】 陰茎の先端や腰の下および下腹部や膀胱周囲の痛み、残尿感、頻尿

【現病歴】 X年Y-3月 (-12週) に当院にてワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤、タムスロシン、ドキサゾシンで治療を行う。X年Y月 (0週) までに頻尿が

少し改善するが、陰茎の先端や腰の下および下腹部や膀胱周囲の痛み、残尿感是不変。西洋薬治療ではコントロール不良と考え、YKCHとスプラタストシル酸塩を追加投与した。

【経過】 NIH-CPSIの経過を図2に示した。痛み・不快感については、3週目に陰茎の先端の痛みが消失したが、排尿中の痛みや灼熱感が出現し、痛みの程度も軽度悪化した。しかし、7週目には排尿中の痛みや灼熱感が消失し、症状の頻度が低下した。11週目では陰茎の先端の痛みや

排尿中の痛みもなく、0週目に比べてときどき痛み・不快感を感じる程度に改善した。12週目には継続していた下腹部や膀胱周囲の疼痛が消失した。残尿感や頻尿は0週目で2回に1回程度あったが、7週目には5回に1回程度に改善した。11週目に残尿感の軽度悪化が見られたが、シタフロキサシンの投与で12週目に改善した。QOLは12週目までにやや改善した。合計スコアは12週目に軽減と判断されるまでに改善した。

図1 症例1 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(カテゴリーⅢB;非炎症性)のNIH-CPSIスコアの推移

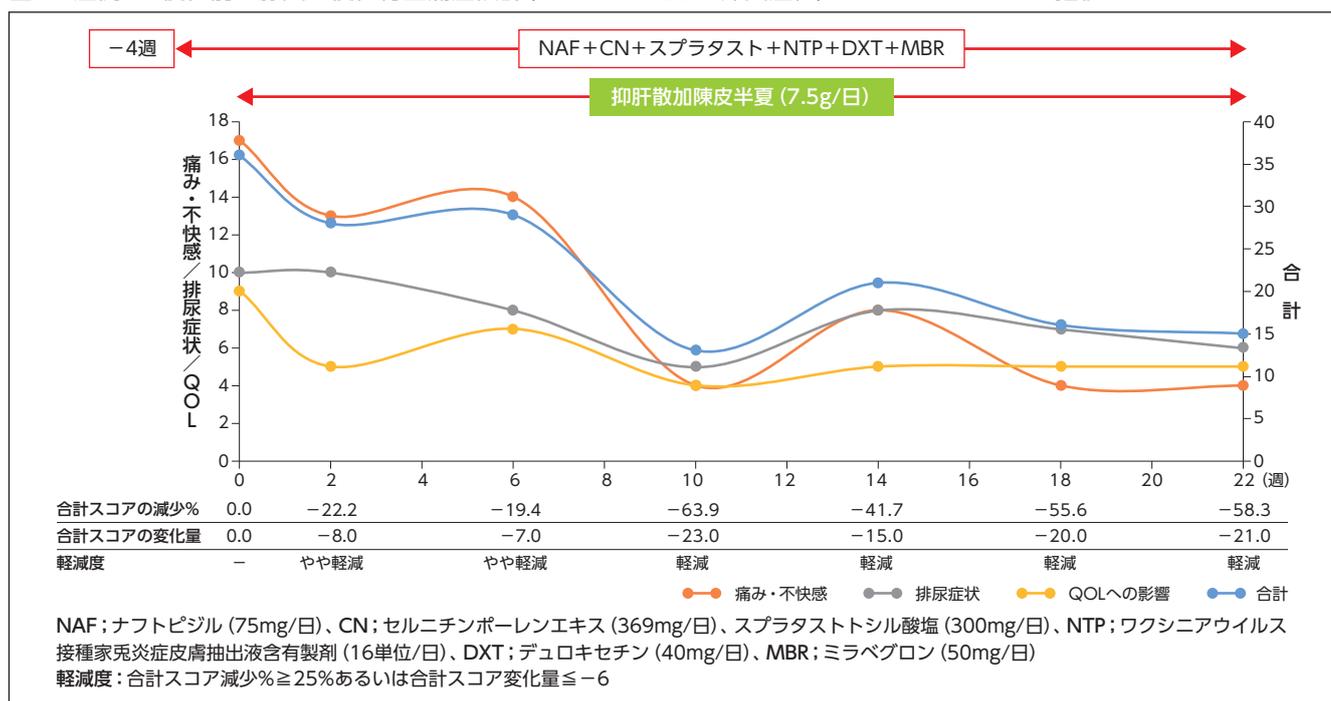
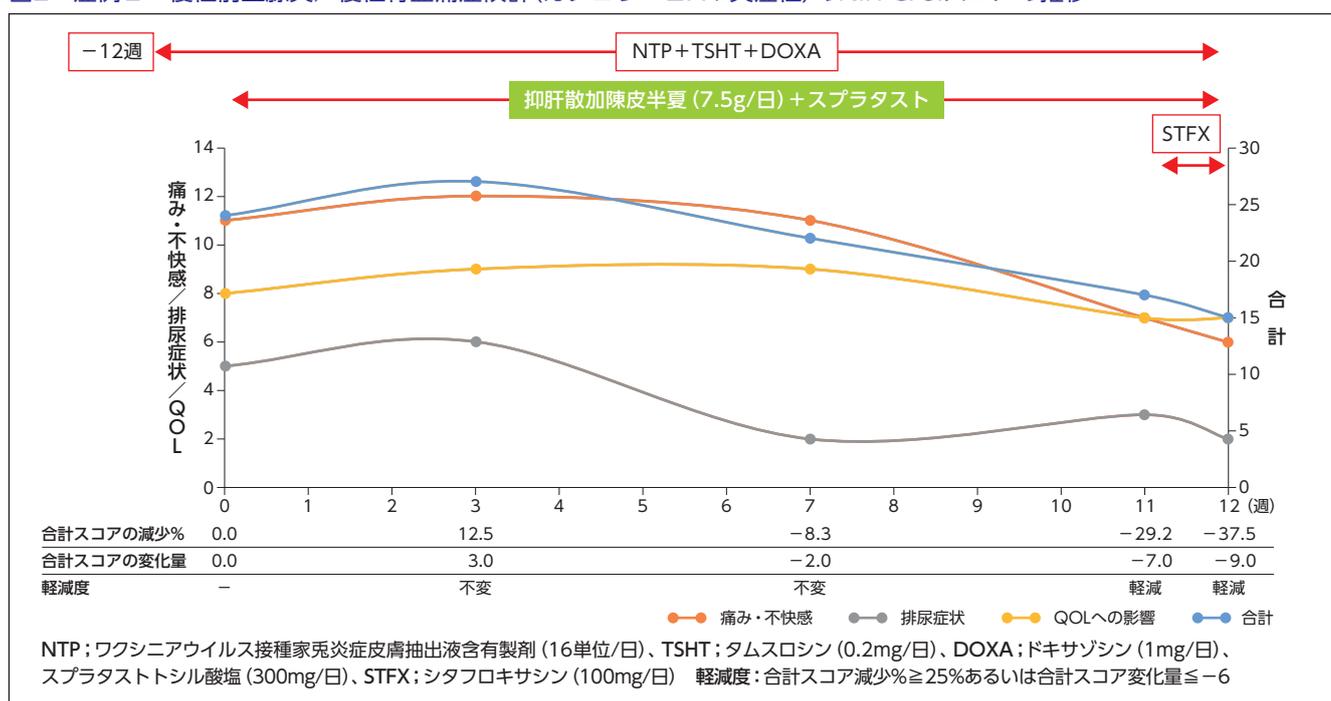


図2 症例2 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群(カテゴリーⅢA;炎症性)のNIH-CPSIスコアの推移



症例3 IC/BPS 87歳 女性

【主 訴】 頻尿、尿勢、腰痛、膀胱痛、尿道痛、不眠、疲労倦怠、食欲不振

【現病歴】 X-4年、A病院で膀胱水圧拡張術を行った。その後Bクリニックでフォローしていたが、腰痛、膀胱痛、尿道痛、尿が溜まった時の膀胱内の痛み、排尿時痛、排尿後痛や頻尿を訴えX-1年12月(-4週)当院受診となった。ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液含有製剤を投与したが、尿勢が弱くなったため、6日後にスプラスタトシル酸塩に投与変更した。その3週後には排尿回数や尿勢の改善傾向が認められたが、下腹部全体や膀胱の痛

み、下腹部への不快感が残存し、不眠、疲労倦怠、食欲不振、イライラ感の訴えがあったため(PHQ-9:12点、中等度)、YKCHを追加投与した(X年1月:0週)。

【経過】 痛み関連因子(痛み部位、時期、強さ)と排尿症状の結果を図3と図4に示した。3週目に痛みの増悪に対しプレガバリンを追加投与したところ、翌週には痛みが軽減した。しかし、腰痛や尿道痛、排尿後や冷えた時の痛みが出現、下腹部への不快感が増悪したため、プレガバリンを増量した。8週目には排尿後や冷えた時の痛みが消失し、下腹部への不快感は改善した。ここでプレガバリンの副作用とみられるふらつきが現れたため減量したが、13週目には尿道痛と排尿時痛が消失し、初診時に比べて、痛みの

図3 症例3 間質性膀胱炎/膀胱痛症候群のO'Leary and Santの質問票の追加の質問の推移(1)

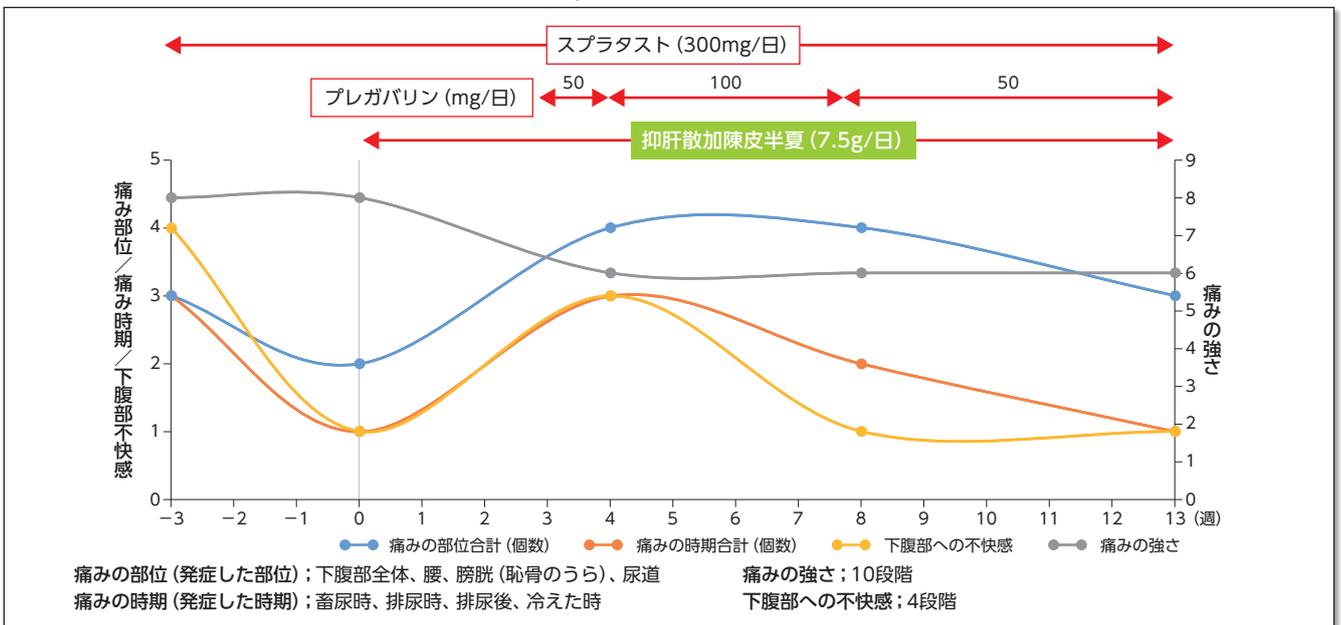
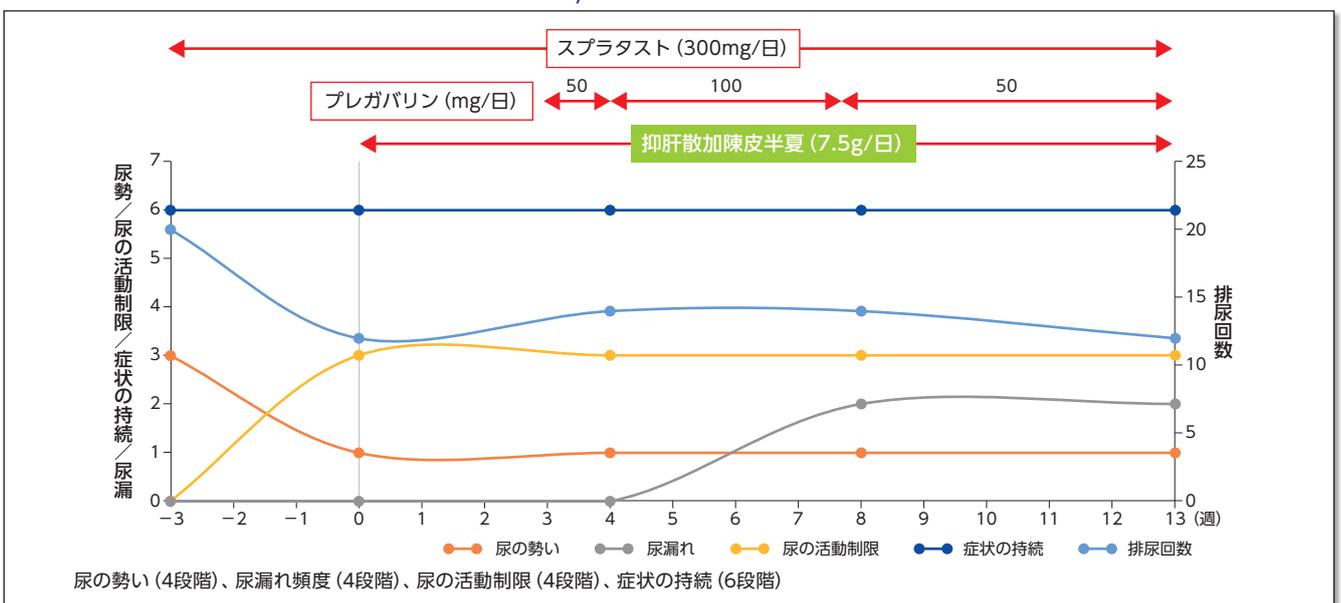


図4 症例3 間質性膀胱炎/膀胱痛症候群のO'Leary and Santの質問票の追加の質問の推移(2)



強さ、尿道痛、排尿時や排尿後および冷えた時の痛み、下腹部への不快感が改善した。排尿症状は0週目から13週目まで大きな変化はみられなかったが、尿漏れは8週目に出現し、13週目まで持続した。4週目に不眠、疲労倦怠感、食欲不振、集中力低下の悪化傾向が認められたが、8週目には憂鬱感やイライラ感が改善して軽度となった。13週目には寝つきが悪い、中途覚醒などの睡眠障害が、18週目には、疲労倦怠や食欲不振が消失した。PHQ-9も軽度(9点)にまで改善した。

なお、今回報告した症例のいずれにおいてもYKCHによると思われる副作用はなかった。

考 察

症例1では2週目以降に4週間隔で症状の悪化を認めたが、18週から22週目の4週間では悪化が見られなかった。西洋薬を変更していないことから、YKCHが再燃を抑制していると推察できる。本症例は長期観察により再燃に対する抑制効果を確認した症例であるが、これは投与後2週間という比較的早期に痛み・不快感の改善兆候が伺えたことで服薬意欲が向上したため、長期観察が可能になったと考えられた。

症例2では排尿症状や痛み・不快感が改善、合計スコアによる判定が軽減となった。これはスプラタストシル酸塩の影響も否定できない。しかし、症例1と比較し、痛み・不快感よりも排尿症状が早期に改善したため、スプラタストシル酸塩の併用で排尿症状のさらなる改善が得られる可能性が示唆された。また、YKCH投与開始時に精神状態に目立った訴えは無かったことから、精神症状の有無を問わず効果が期待できると考えられた。

症例3では4週から8週目にかけて痛みの強さや下腹部の不快感などの改善を認めたが、これはプレガバリンによるものと考えられる。しかし、8週目からプレガバリンを減量しても痛みの部位と時期がさらに改善したことや下腹部の不快感が増悪しなかったことは、YKCHの効果であると考えられた。また、0週目までにスプラタストシル酸塩で改善した状態を13週目まで悪化させず維持できたことにもYKCHが関与している可能性が推察された。

CP/CPPSは、サブスタンスP(SP)が中枢性感作の過程で関与していると考えられているほか⁴⁾、IL-6、IL-8などの炎症性サイトカインが高レベルであり、疼痛改善とIL-8減少の関係性が報告されている⁵⁾。IC/BPSでもIL-6が増

加しており、排尿回数の増加に關与することが示唆されている^{6,7)}。Yamaguchiの報告を考慮すると⁸⁾、YKCHでもIL-6、IL-8の産生抑制が起これ、痛みや排尿障害の改善がみられた可能性が推察される。また、抑うつ症状とIL-6、IL-8の上昇が関連しているとの報告があることから⁹⁾、精神状態の改善にも同様の作用が関与しているかもしれない。

最後に、原因疾患、患者や治療背景などが異なるために一概には言えないが、痛みに対する効果発現までに10~12週間を目安に投与することを提案する。また、西洋薬の副作用発現を考慮すると、西洋薬を減量しても効果が維持できるYKCHを併用する価値は大きい。YKCHは虚証が使用目標であり、症状の慢性期に適する。難治症例を慢性期と捉えたとYKCHも選択肢の一つとなり、他の漢方薬と適切に使い分けることで患者のメリットになると考えられる。

【参考文献】

- 1) Wang J, et al.: Psychotherapy combined with drug therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A randomized controlled trial. *Int J Urol.* 25, 710-715, 2018
- 2) 本間之夫 ほか: 間質性膀胱炎・膀胱痛症候群診療ガイドライン. 日本間質性膀胱炎研究会/日本泌尿器学会, リッチルメディカル株式会社, 第1版: 91-92, 2019
- 3) Nickel JC, et al.: A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis. *J Urol.* 169: 1401, 2003
- 4) 玉木 信: 慢性前立腺炎/慢性骨盤痛症候群に対するノイロトロピンの有効性報告. *臨泌* 66: 225-228, 2011
- 5) Tommaso C, et al.: The Clinical Efficacy of Pollen Extract and Vitamins on Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome Is Linked to a Decrease in the Pro-Inflammatory Cytokine Interleukin-8. *World J Mens Health* 35: 120-128, 2017
- 6) Zheng Z, et al.: The study on the function and cell source of interleukin-6 in interstitial cystitis/bladder painful syndrome rat model. *Immun Inflamm Dis.* 9: 1520-1528, 2021
- 7) Han JH, et al.: The effect of endothelin-1 on the production of interleukin-6 in cultured human detrusor smooth muscle cells, and the effect of interleukin-6 on the contractile response of bladder smooth muscle strips from rats. *BJU Int.* 104: 707-712, 2009
- 8) Yamaguchi K, et al.: Yokukansan, a Japanese Herbal Medicine, Suppresses Substance P-Induced Production of Interleukin-6 and Interleukin-8 by Human U373 MG Glioblastoma Astrocytoma Cells. 20: 1073-1080, 2020
- 9) Kim Y, et al.: Cytokine associated with severity of depressive symptoms in female nurses in Korea. *Front Public Health.* 11: 1194519, 2023

様々な患者背景の倦怠感に対する 人參養榮湯の使用経験

ひろせクリニック (北海道) 廣瀬 和幸

倦怠感とは様々な原因により生じる症状だが、他に器質的な原因がなく、社会的なストレスから全身倦怠感としての症状を自覚する症例も増えている。また、近年ではCOVID-19罹患後症状（いわゆる後遺症）として受診するケースが増えている。今回、倦怠感を主訴とする患者を対象に気血双補剤である人參養榮湯を投与したところ、奏効した症例を経験したので報告する。

Keywords 人參養榮湯、COVID-19罹患後倦怠感、ストレス倦怠感

はじめに

倦怠感とは、身体や精神的に「だるい」「疲れた」「疲れやすい」と感じられる状態である。倦怠感とは感染症や癌、糖尿病などの代謝性疾患、うつ病など精神疾患などの一症状としてあらわれることがあり注意が必要であるが、睡眠不足や栄養不足、飲酒、喫煙など生活習慣の問題から生じることもある。近年、COVID-19罹患後症状として受診するケースが増えている。COVID-19罹患後症状とは、感染性は消失したにもかかわらず、ほかに原因が明らかではなく、罹患してすぐの時期から持続する症状、回復した後新たに出現する症状、症状が消失した後に再び生じる症状の全般を指しており、代表的な症状は疲労・倦怠感、咳嗽などとされている¹⁾。COVID-19罹患後症状は確立した治療法がないため、長期間症状に悩まされる患者も少なくない。また、疲労・倦怠感とは年齢・性別に関わらず起こりうる症状であり、仕事の忙しさによって引き起こされることもある。倦怠感・疲労感とは近年プレゼンティーズムの一つとしても問題視されており、労働者の生産性低下対策のために注視する症状である。

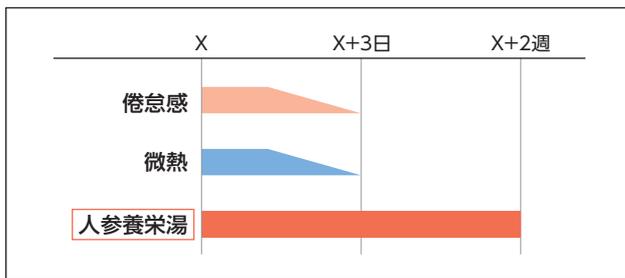
一方、人參養榮湯は疲労倦怠の効能又は効果を有しており、虚弱・やせ型な食欲不振や疲労倦怠感に使用されるものである²⁾。また気血双補剤であり、双方が低下し倦怠感としてあらわれる症状に対して有効であると考えられる。

今回、倦怠感を主訴とする患者への人參養榮湯の使用経験について報告する。

症例1 26歳 男性 BMI 29.4 (図1)

【主訴】 倦怠感、咳嗽、痰、微熱**【既往歴・合併症】** 特記事項なし**【現病歴】** COVID-19感染症の診断後、咳嗽、痰、微熱、倦怠感が持続し、発症から1ヵ月後に当院を受診した。仕事には行けているが、帰宅後はぐったりしている。**【経過】** 人參養榮湯の内服を開始した。内服3日後には微熱、倦怠感症状が消失し、2週間の内服終了後も症状の再燃なく終診となった。

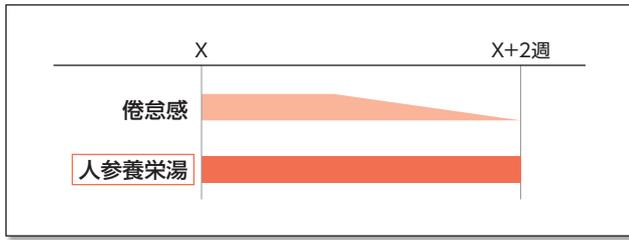
図1 症例1



症例2 25歳 女性 BMI 20.8 (図2)

【主訴】 倦怠感、頭痛**【既往歴・合併症】** 特記事項なし**【現病歴】** 3日前から倦怠感、頭痛で朝起きるのがつらく当院を受診した。仕事が忙しくストレスを感じている。**【経過】** 感染症や内分泌疾患を疑う所見はなく、人參養榮湯の内服を開始した。2週間内服したところから症状は改善し、2週間の内服終了後も症状の再燃なく終診となった。

図2 症例2



症例3 59歳 男性 BMI 24.6 (図3)

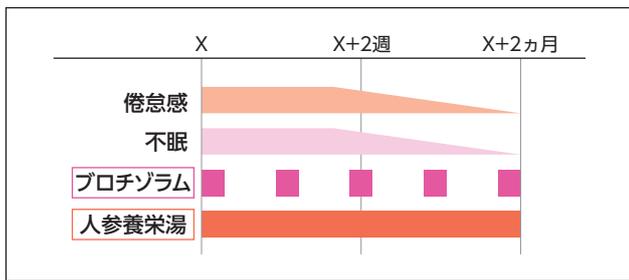
【主 訴】 倦怠感、不眠

【既往歴】 高血圧症、脂質異常症、腰椎椎間板ヘルニア

【現病歴】 2週間ほど前から眠りが浅く、朝疲れが取れないとして受診。仕事が忙しく疲れがたまっていると感じている。

【経 過】 人參養栄湯の内服を開始、不眠時にはプロチゾラム 0.25mg 頓服処方した。2週間ほど内服後に疲労感、不眠症状の改善を実感した。内服2ヵ月で症状は完全に改善し、内服終了とした。その後も症状の再燃なく、プロチゾラムの頓服も不要となった。

図3 症例3



前述の3症例を含む、8症例を表にまとめた。
全症例で副作用は確認されなかった。

表 症例背景

症例	年齢	性別	BMI	症状	原因	人參養栄湯の投与期間
1	26歳	M	29.4	倦怠感	COVID-19	2週間
2	25歳	F	20.8	倦怠感	ストレス	2週間
3	59歳	M	24.6	倦怠感	ストレス	2ヵ月
4	31歳	F	21	倦怠感 気分の落ち込み	COVID-19	1ヵ月
5	17歳	M	20.8*	倦怠感	COVID-19 生活習慣 (寝不足)	1ヵ月
6	91歳	F	-	倦怠感	COVID-19	2週間
7	39歳	F	23.8*	倦怠感	産後	2ヵ月
8	42歳	F	22.5	易疲労感 食欲不振 下痢	ストレス	2週間

*症例5のBMIは電話での確認、症例7のBMIは再診時に確認

考 察

わが国のCOVID-19罹患後症状に関する研究によれば、COVID-19と診断され入院した患者のCOVID-19罹患後症状としての症状は呼吸困難、咳嗽、喀痰といった気道症状や、倦怠感などの全身症状が多く、罹患後1年後においても約3分の1の患者に何らかの症状が残存していた³⁾。COVID-19罹患後症状に対する確立した治療法はないが、全身倦怠感を主とするコロナ後遺症に対して人參養栄湯が有効であった報告はある^{4), 5)}。

当院では証を考慮せず、疲労倦怠感を主訴とする患者に対し人參養栄湯を処方した(表)。人參養栄湯を処方した患者には症例1のようにCOVID-19罹患後の患者が含まれ、症例2、3のように仕事の多忙やストレスを背景に持つ患者に対して有効だった症例もあった。一般的に人參養栄湯の適応と考えられる高齢者・やせ型・虚弱体質ではない若年者にも処方したが現代社会における生活上の疲れやストレスからくる症状に対しても有効性を示したと考えられる。

人參養栄湯は倦怠感に対し2週間以内に効果を実感している。まず2週間処方し効果判定を行い、症状消失まで継続している。一方、人參養栄湯が無効な例も経験し、それは器質的要因やコンプライアンス不良、生活習慣の乱れが背景にあるものであった。

人參養栄湯は漢方薬の中で「補剤」と呼ばれるカテゴリーになり同じカテゴリーに加味帰脾湯という漢方薬がある。加味帰脾湯は不眠症、精神不安、神経症などの効能又は効果をもち、COVID-19罹患後症状に対しても広く使用される⁶⁾。人參養栄湯との併用で、特に精神症状を伴う倦怠感に対しての効果を経験しているが身体だけでなく心の倦怠感に対しては加味帰脾湯を併用することで倦怠感や不眠に対しての意義はあると考えられる。

人參養栄湯は、やせ型・虚弱体質ではなくともコロナ後遺症やストレスに起因する全身倦怠感に対して有効な治療手段になる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 厚生労働省: 新型コロナウイルス感染症の罹患後症状(いわゆる後遺症)に関するQ&A
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kouisyuu_qa.html
- 高山宏世: 漢方常用処方解説 改訂版 第3版(2019)
- 厚生労働省科学研究成果データベース: 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の長期合併症の実態把握と病態生理解明に向けた基盤研究 <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/145956>
- 伊藤友康: COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して人參養栄湯が奏効した3例. phil漢方 85: 10-12, 2021
- 平畑光一: 漢方薬が奏効した新型コロナ後遺症の経験. phil漢方 85: 13-15, 2021
- 新見正則 ほか: フローチャートコロナ後遺症漢方薬. 新興医学出版社(2022)

うっ血性心不全の浮腫に対する利尿薬と五苓散の併用効果

社会医療法人東和会 第一東和会病院 循環器内科 (大阪府) 福西 貴代

心不全の主要な症状であるうっ血は、予後不良にも関連していることから、急性増悪時のうっ血を軽減させることが重要である。うっ血の治療の中心はループ利尿薬の内服だが、効果不十分の場合にはトルバプタンの併用や、ループ利尿薬の増量が考慮される。しかし、高齢者では血管内脱水や電解質異常、腎機能悪化などが生じやすく治療に難渋することも多い。そこで、心不全におけるうっ血などにも使用される五苓散を併用することで、ループ利尿薬を大幅に増量することなくコントロールしえた4症例を経験したので報告する。

Keywords 心不全、うっ血、五苓散、フロセミド、トルバプタン

はじめに

心不全は増悪と寛解を繰り返しながら進行し、増悪による入院を何度も繰り返すことにより身体機能が低下していき、生命予後が悪化していく。心不全の主要な症状はうっ血であり、息切れ、呼吸困難、下腿浮腫などの原因となる¹⁾。うっ血に基づく症状軽減には基本的にループ利尿薬が用いられるが、ループ利尿薬だけでは十分な利尿が得られない場合にはトルバプタンが併用され一定の利尿効果が得られている。しかし、急性増悪時にフロセミド・トルバプタン併用でも利尿効果が不十分な場合があり、フロセミド増量を考慮するが副作用のため増量しづらいこともしばしば経験している。

今回、五苓散を併用しループ利尿薬を大幅に増量することなくコントロールできた症例を報告する。

症例提示

症例1 87歳 女性 フロセミド・トルバプタンで十分な利尿が得られなかったHFpEF (図1)

【主訴】 呼吸困難、軽度下腿浮腫

【既往歴】 2型糖尿病、高血圧症、脂質異常症

【現病歴】 数ヵ月前より労作時の息切れを自覚しており、X年3月に夜間に突然の呼吸困難をきたし、緊急入院となった。

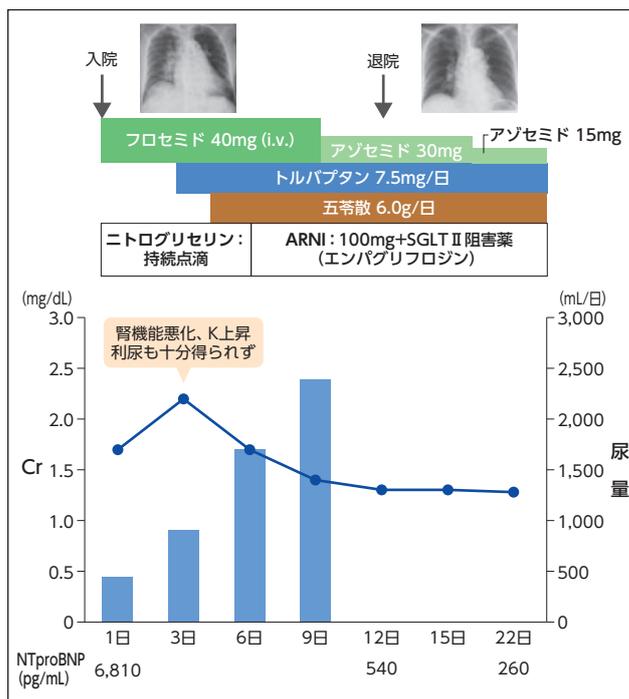
【身体所見】 身長 152cm、体重 52kg、血圧 206/81mmHg、脈拍 70/分・整、SPO₂ 85%。頸静脈怒張(+)、呼吸音は両側肺野でラ音を聴取した。軽度下腿浮腫(+)

【血液検査所見】 BUN 29mg/dL、Cr 1.7mg/dL、eGFR 22mL/min/1.73m²、NTproBNP 6,810pg/mL

【画像所見】 左室駆出率(EF)は64%、胸部X線および胸部CTでは心拡大および肺水腫、両側胸水貯留を認めた。

【治療経過】 収縮期血圧が206mmHg、急激に高度な肺うっ血の発症、肺水腫を認め、浮腫は軽度であることからCS1の急性心不全と診断した(NYHA分類IV度)。入院時よりNPPV(非侵襲的陽圧呼吸)装置、ニトログリセリン4mg持続点滴、フロセミド40mg静脈注射を開始した。ニトログリセリンにより血圧は改善したが、ループ利尿薬

図1 症例1 87歳 女性



抵抗性のためフロセミドによる利尿が得られず、うっ血・胸水の改善がないため、3病日目よりトルパプタン 7.5mg/日を追加した。しかし、尿量が増加せず、Crの上昇、腎機能の低下によるK上昇(入院時4.1→5.0mEq/L)が見られた。フロセミド増量またはサイアザイド系利尿薬追加はさらなる腎機能悪化、電解質異常が考えられたため、5病日目より五苓散 6.0g/日を追加した。6病日目より利尿が得られ、うっ血・胸水・呼吸苦・下腿浮腫が軽減した。その後、フロセミドをアゾセミド 30mg/日に変更し、退院後も継続した。外来でアゾセミドを15mg/日に減量したが、心不全が増悪することなく、現時点で再入院はない(NYHA分類Ⅱ度)。

症例2 92歳 男性 血管内脱水と血圧低下のためフロセミドの増量ができなかったHFmrEF (図2)

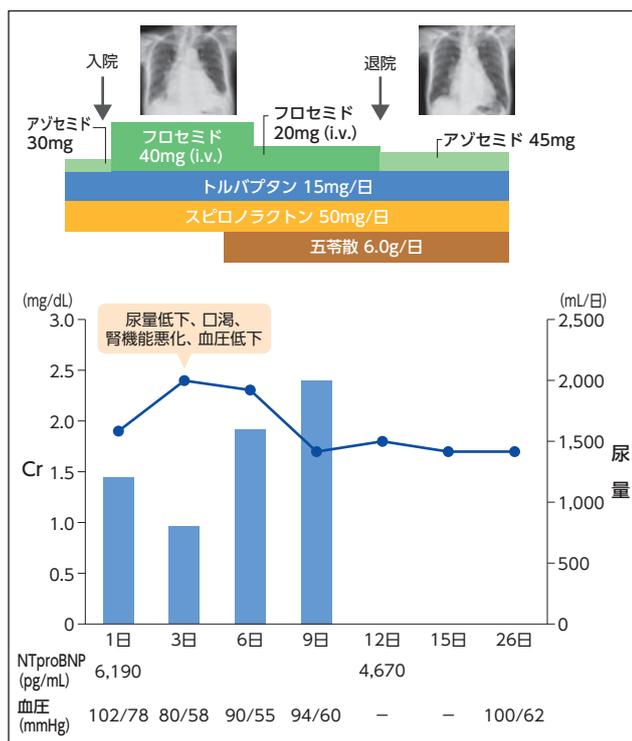
【主 訴】 労作時息切れ、下腿浮腫

【既往歴】 高血圧症、僧帽弁閉鎖不全症(MR)、大動脈弁逆流症(AR)

【現病歴】 慢性心不全、慢性心房細動、中等度MR、軽度AR、中等度三尖弁逆流症(TR)、慢性腎臓病で当院通院中である。91歳より慢性心不全増悪で入退院を繰り返しており、X年10月の定期受診時に労作時息切れ、下腿浮腫の訴えがあり、胸部X線で心拡大、両側胸水貯留を認めたため、4回目の心不全増悪入院となった。

【身体所見】 身長 156cm、体重 41kg、血圧 102/

図2 症例2 92歳 男性



78mmHg、脈拍 104/分・不整、SPO₂ 98%、呼吸音は両側肺野でラ音を聴取した。末梢冷感(+)、下腿浮腫(+)

【血液検査所見】 BUN 29mg/dL、Cr 1.9mg/dL、eGFR 26mL/min/1.73m²、NTproBNP 6,190pg/mL

【画像所見】 EFは46%とびまん性に左室壁運動の低下を認めた。

【治療経過】 収縮期血圧が102mmHg、下腿浮腫、両側胸水貯留、肺うっ血があることからCS2と診断(NYHA分類Ⅲ度)し、入院時よりフロセミド 40mg静脈注射を開始した。フロセミド開始直後から利尿が得られたが、3病日目より口渇、ふらつき感、収縮期血圧80~70mmHgと低下、尿量低下、腎機能悪化と血管内脱水をきたしていた。浮腫、胸水の残存があるが、さらなるフロセミドの増量は全身状態を悪化させることが考えられたため、5病日目より五苓散 6.0g/日を追加した。6病日目より再度利尿が得られ、血圧が低下することなく、浮腫の軽減、口渇症状が改善した。フロセミド 20mg静脈注射に減量後、アゾセミド 45mg/日に変更し12病日目に退院となった(NYHA分類Ⅱ度)。

症例3 95歳 女性 入退院を繰り返す高齢HFpEF (図3：次頁参照)

【主 訴】 労作時の呼吸苦、下腿浮腫

【既往歴】 2型糖尿病、脂質異常症、閉塞性動脈硬化症、高血圧症

【現病歴】 慢性心不全、TAVI術後、冠動脈バイパス術後、慢性腎臓病で当院通院中である。92歳より慢性心不全増悪で入退院を繰り返している。X年9月11日より労作時の呼吸苦、下腿浮腫を認めるようになり、19日に受診となった。胸部X線にて心拡大、両側胸水貯留を認めたため、心不全増悪で入院となった。

【身体所見】 身長 156cm、体重 44kg、血圧 142/57mmHg、脈拍 66/分・整、SPO₂ 95%、呼吸音は両側肺野でラ音を聴取した。下腿浮腫(+)

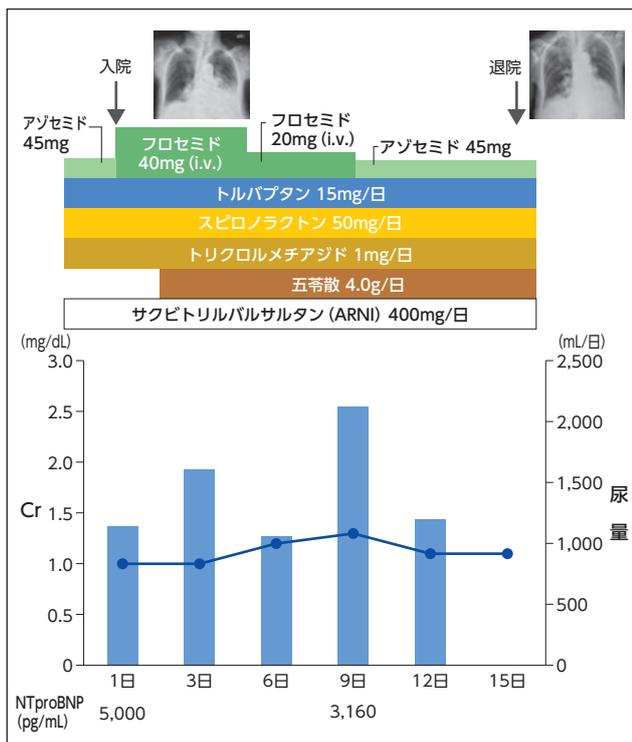
【血液検査所見】 BUN 22mg/dL、Cr 1.0mg/dL、eGFR 39mL/min/1.73m²、NTproBNP 5,000pg/mL

【画像所見】 EFは69%と左室壁収縮運動は異常なし、全周性に左室肥大、左室拡張障害を認めた。

【治療経過】 収縮期血圧が143mmHg、浮腫が著明で肺うっ血、胸水貯留あることからCS2と診断し(NYHA分類Ⅳ度)、入院時よりフロセミド 40mg静脈注射を開始した。前回入院時は胸水残存のため利尿薬が増量となり、胸水消失までに時間を要し入院期間が長期化していた。そのため、今回は2病日目より五苓散を開始としたが、患者より

1日3回の服用が難しいと訴えがあったため2回(4.0g/日)とした。3病日目より利尿が得られ、Cr 1.2mg/dL、BUN 30mg/dLの上昇は軽度の状態でうっ血、胸水の軽減を認めた。五苓散を継続し、フロセミド 20mgに減量、その後アゾセミド 45mg/日に変更し、入院期間が長期化することなく15病日目に退院となった(NYHA分類Ⅲ度)。

図3 症例3 95歳 女性



症例4 79歳 女性 五苓散併用によりアゾセミド少量増量にとどめ、コントロールできたHFmrEF

【主 訴】 両下腿浮腫

【既往歴】 僧帽弁形成術後、慢性心房細動、慢性心不全、慢性腎臓病

【内 服】 アゾセミド 30mg/日、トルバプタン 3.75mg/日、スピロラクトン 50mg/日、ピソプロロールフマル酸塩 3.75mg/日

【現病歴】 X年3月より息切れなどの胸部症状はないものの、両下腿浮腫を認めるようになり外来受診となった。

【身体所見】 身長 148cm、体重 42.8kg、血圧 100/70mmHg、脈拍 100/分・不整、SPO₂ 98%。下腿浮腫 (+)。

【血液検査所見】 BNP 151pg/mL、BUN 24mg/dL、Cr 1.2mg/dL、eGFR 33mL/min/1.73m²

【画像所見】 EFは45%とびまん性に軽度低下、中等度TR、軽度下大静脈の拡大、胸部X線及びCTでは心拡大、少量の胸水貯留を認めた。

【治療経過】 両下腿浮腫が症状の主体であり、胸部症状は乏しくSPO₂の低下がなく、画像所見においてもうっ血所見や著明な胸水貯留は見られなかったため、外来での加療とした。高齢で軽度腎機能障害があるため、アゾセミドの60mgへの増量は腎機能の悪化、電解質異常、血圧低下が懸念された。このため、浮腫の軽減、心不全の増悪の予防目的でアゾセミド 30mg→45mg/日に少量増量し、五苓散 6.0g/日を併用した。1週間後の外来受診では、下腿浮腫は消失しており、血圧低下やCr 1.1mg/dLと腎機能の悪化はみられなかった。五苓散を併用することで、少量の利尿薬の増量で、腎機能が悪化することなく改善がえられ、入院に至らなかった。

なお、今回報告した4症例において、五苓散に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考 察

心不全とは「心臓の構造・機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇、および/あるいは心拍出量の低下や組織低灌流をきたし、呼吸困難、浮腫、倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群」と定義されている²⁾。社会の高齢化に伴い、心不全患者が増加しており、2030年には心不全患者が約130万人になると予測されている³⁾。令和5年の本邦における死因の第2位が心疾患であり、心疾患の中で最も多かったのが心不全であった⁴⁾。心不全治療の目標はQOL改善と予後改善であり、特に心不全の主要な症状であるうっ血は、死亡や心不全入院などの予後にも関連していることから、急性増悪時のうっ血を軽減させることが非常に重要である。うっ血の治療はループ利尿薬が中心となり、外来診療では内服だが、急性増悪時では腸管浮腫の合併、腎血流量の低下やレニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系の亢進によるNa再吸収亢進などから経口ループ利尿薬の効果が減弱していることもあり、フロセミドを静脈投与で十分用量用いる必要がある¹⁾。十分量のフロセミドを静脈投与してもうっ血の改善が不十分である場合は水利尿薬であるトルバプタンが併用される。トルバプタンはバソプレシンV2受容体を遮断し、バソプレシンによるAQP2の発現と活性化を抑制し水再吸収を阻害する。しかし、トルバプタンは高齢者、腎不全患者を中心に約3割でノンレスポnderが存在するため、ループ利尿薬とトルバプタン併用によってもうっ血解消に至らないこともある。ループ利尿薬増量も考慮するが、特に高齢者では血管内脱水や電解質異常、腎機能悪化(Worsening

renal function : WRF)が生じやすいため増量しづらい場合もある。

五苓散は心不全におけるうっ血に使用した報告がいくつかあり⁵⁻⁷⁾、さらには現在大規模試験(GOREISAN-HF)⁸⁾が進行中である。五苓散は浮腫状態では利尿作用を示し、脱水状態では抗利尿作用⁹⁾を示すユニークな作用があり、さらに血漿中の電解質濃度に著明な影響を与えず尿量を増加させる¹⁰⁾。これらの作用をもつ五苓散は、電解質異常もきたしにくく、腎機能も悪化させないため、ループ利尿薬と併用することでループ利尿薬を減量できる可能性がある。さらに五苓散はAQP3、4、5を介した水透過を抑制することも報告されており¹¹⁾、AQP3、4は集合管上皮細胞の血管側の細胞膜に存在している¹²⁾。トルバプタンが抑制作用を示すAQP2は集合管上皮細胞の尿細管側の細胞膜に存在していることから、トルバプタンと五苓散を併用すると集合管の尿細管側、血管側両方に作用することになり、より強力な尿量増加作用が生じると推定される(図4)。また最近では腎臓の炎症や線維化を抑える作用も報告されており¹³⁾、腎機能低下の患者への効果も期待される。

心不全患者の70%が75歳以上の高齢者であり¹⁴⁾、腎機能、身体機能を悪化させることなく、うっ血、胸水貯留をなくすことが重要である。うっ血、胸水貯留が残存したまま退院すると、再入院率が高くなることがわかっている。今回、フロセミド・トルバプタンを併用した入院中の高齢うっ血性心不全患者3例に五苓散を追加したところ、フロセミドの増量が回避でき、さらなる腎機能の悪化、血圧低下、ふらつき感などの身体機能の悪化をきたすことなく速やかにうっ血症状を解消できたため、症状残存による入院期間の延長もなかった。筆者は、心血管死や心不全増悪による再入院件数がフロセミドよりも少なかったという報告(J-MELODIC試験)¹⁵⁾のあるアゾセミドへ退院前に変更している。症例1では退院後も五苓散を併用することでアゾセミドを15mgに減量でき、症例4では外来にて五苓散

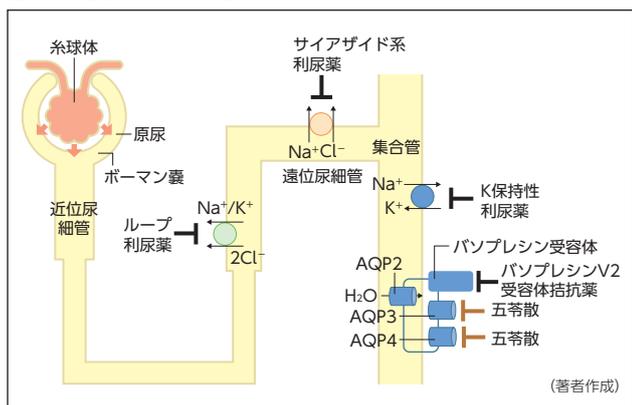
併用により少量のアゾセミド増量で改善し入院を回避できている。心不全患者においてループ利尿薬を高用量長期使用すると予後不良であることが知られており¹⁶⁾、症例のように少量でコントロールすることで予後良好につながることを期待される。また、五苓散は脱水状態では抗利尿作用を示すことから、退院後も五苓散を継続することでループ利尿薬による血管内脱水を防ぎ、脱水による再入院予防にも繋がることも期待される。

今回、フロセミドやトルバプタンを使用しても十分な利尿効果が得られなかった症例や、フロセミド/アゾセミド増量による副作用悪化を懸念した症例に五苓散を使用し、良好な経過をえることができた。五苓散は腎機能低下のリスクも低く、甘草も入っていないことから電解質バランスも崩しにくいいため、利尿薬とうまく組み合わせることで、心不全患者のQOL改善ならびに予後改善に寄与できると考える。

【参考文献】

- 堀内 優: 利尿薬、トルバプタン. 月刊薬事 65: 59-63, 2023
- 日本循環器学会/日本心不全学会: 2025年改訂版心不全診療ガイドライン https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Kato.pdf (2025年5月閲覧)
- Okura Y, et al: Impending Epidemic - Future Projection of Heart Failure in Japan to the Year 2025 -. Circ J 72: 489-491, 2008
- 厚生労働省: 令和5年(2023)人口動態統計(確定数)の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei23/index.htm> (2025年5月閲覧)
- 玉野雅裕 ほか: トルバプタンノンレスポンダー心不全患者における五苓散併用効果の臨床的検討. Prog.Med. 37: 777-782, 2017
- 玉野雅裕 ほか: トルバプタンレスポンダー高齢心不全患者における五苓散併用効果の臨床的検討. Prog.Med. 38: 751-756, 2018
- 玉野雅裕 ほか: 難治性高齢心不全に対して五苓散追加投与が有効であった2症例. 日東医誌 69: 275-280, 2018
- Yaku H, et al: Rationale and study design of the GOREISAN for heart failure (GOREISAN-HF) trial: A randomized clinical trial. AM Heart J 260: 18-25, 2023
- 織田真智子 ほか: 蒼朮五苓散と白朮五苓散の薬理作用の比較検討. 和漢医薬学雑誌 17: 115-121, 2000
- 佐野幸恵 ほか: 利尿剤の作用機序(五苓散、猪苓湯、柴苓湯)第2報 電解質代謝に及ぼす影響について. 日大医学雑誌 39: 809, 1980
- 磯濱洋一郎 ほか: 五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性. ファルマシア 54: 139-143, 2018
- 松崎利行: 細胞膜水チャネル、アクアポリン 腎臓を中心にして. 日医大医会誌 5: 118-124, 2009
- Suenaga A, et al: Goreisan mitigates renal fibrosis in a mouse model of chronic kidney disease. J Pharmacol Sci 153: 31-37, 2023
- 厚生労働省、循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ資料 <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000347907.pdf> (2025年5月閲覧)
- Masuyama T, et al: Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. Circ J 76: 833-842, 2012
- Eshaghian S, et al: Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. Am J Cardiol 97: 1759-1764, 2006

図4 利尿薬と五苓散の作用点



小児の一次性頭痛に対する 五苓散の処方経験

船橋夏見の杜クリニック (千葉県) 小西 孝典

五苓散は全身の水分の不均衡を是正する方剤であり、低気圧で悪化する頭痛に広く用いられている。そこで、MRIで異常がない一次性頭痛を持つ小児の患者に五苓散で治療を行ったところ、十分な予防効果を経験した。鎮痛剤の減量にもつなげるため五苓散は有用な薬剤と考えられた。

Keywords 小児、一次性頭痛、五苓散、予防治療、一日二回投与製剤、錠剤、用量調整

はじめに

近年頭痛治療は大きな変化をしている。特にMRIで確認しても異常がない一次性頭痛の治療は抗CGRP関連製剤の登場により、従来の対症療法から予防療法に重点が置かれている。一方、現時点で小児の頭痛に対しては抗CGRP関連製剤の保険適用が認められていないことから、従来の予防薬、対症療法を踏襲している。そのため小児の一次性頭痛の場合、頭痛のガイドライン¹⁾に則って治療を行う。一次性頭痛の多くは片頭痛と緊張性頭痛であり、ガイドラインに治療の推奨度の記載があるのは片頭痛である。小児の片頭痛急性期ではイブプロフェンやアセトアミノフェンが選択され、難治の場合ではトリプタン製剤(保険適用外)が使われることもある。また、日常生活に支障を来すほどの頭痛が頻回(月に4回以上)に見られる場合、予防薬としてアミトリプチリンやトピラマートが推奨されている。しかし上述のように小児の片頭痛予防薬に確立した処方はないのが現状である。また、頭痛に対しては鎮痛剤の処方のみで対処している場合も多い。そこで近年頭痛に関する報告が増えている漢方製剤の五苓散を使用し、頭痛予防の有効例を経験するようになったため、症例を提示して考察する。

症例1 10歳 女性

【主 訴】 反復する頭痛**【現病歴および治療経過】** 9歳頃から慢性的に軽度の頭痛・めまいを生じており、3、4回/月程度で強い頭痛・めまいがあるとのことで、他院小児科、耳鼻科を受診していた。そのたびにアセトアミノフェンでの対症療法を行っていたが、慢性的な頭痛症状が改善しないため、当院を受

診。頭部MRIでは異常は見られず、神経学的所見でも異常を認めなかったため、予防治療として五苓散錠 12T/分2を処方し、アセトアミノフェンは頭痛時頓用として処方した。投与2週間で頭痛の頻度は半分程度になったが、運動のたびに頭痛が起きていた。投与1ヵ月で日常生じていた軽い頭痛もほぼなくなり、強い頭痛時使用のアセトアミノフェン内服の頻度も減少した。一度五苓散を自己判断で中断したが、頭痛がぶり返してきたということで継続。以後、投与3ヵ月後に五苓散錠を9T/分2、5ヵ月後に6T/分1、10ヵ月後に3T/分1と減薬していった。11ヵ月後には休薬をし、以後頭痛は起きていない。

症例2 13歳 女性

【主 訴】 反復する頭痛**【現病歴および治療経過】** いつもと違う頭痛が4日間続くとのことで当院受診。数年前より気候の変動、低気圧などで頭痛を生じていた。その際、鎮痛剤などは使用せず休んでいた。

普段と違う頭痛とのことで頭部MRIを施行したが異常は見られず、神経学的所見でも異常を認めなかったため、頭痛の予防として五苓散を選択した。そこで錠剤では錠数が多くて服用しにくいとの訴えがあり、五苓散細粒 6.0g/分2を処方した。10日間の内服で、強い頭痛は改善した。また普段あった軽度の頭痛も減っているとのことで内服を継続した。60日間の内服で頭痛を意識することがなくなり、五苓散を細粒 3.0g/分1に変更した。変更後、頭重感の再燃があるとのことで、再度 6.0g/分2に増量し、以後内服の継続で、頭重感、強い頭痛ともなく経過している。

症例3 10歳 女性

【主 訴】 反復する頭痛

【現病歴および治療経過】 9歳頃から朝起きられず学校に行けない程の頭痛が3、4回/月程度あり、当院を受診。頭部MRIでは異常は見られず、神経学的所見でも異常を認めなかったため、五苓散錠 12T/分2を処方したところ、14日間の内服で頭痛に悩まされることなく、処方したアセトアミノフェンも一度も使うことはなかった。その後1ヵ月処方を継続したが、症状が安定したため6T/分2に減量し継続処方。3ヵ月の内服で頭痛により学校を休むことがなくなった。その後4ヵ月の服用継続で頭痛は落ち着いていたため、内服終了とした。

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

考 察

小児の一次性頭痛に五苓散を単独投与した結果、発作頻度が減る症例を経験した。五苓散は主に水滯と呼ばれる全身の水分代謝の偏在を是正するために使われる方剤である。古典の条文では口渴、尿量減少、嘔吐、浮腫などの自覚症状があれば適応と記載されている²⁾。また、近年では「気象病」と総称される気圧の変化による疼痛にも応用され、水滯との関連が報告されている³⁾。今回の症例はいずれも五苓散のレスポンスであったと考えられる。ただし、元々小児は成人と比べて水分の偏在の影響を受けやすいため、当院では証に関係なく五苓散を選択することが多い。

クラシエの五苓散の生薬構成は沢瀉、猪苓・茯苓・白朮・桂皮である。特に白朮は薬能としては気虚・水滯に使用する生薬であり、気虚の所見の一つに「胃腸が弱い」があるためか、成人に比べて消化器の発達が遅れている小児に使いやすい印象がある。

そして当院では服薬のアドヒアランス向上のため錠剤と細粒剤を使い分けている。粉が苦手な患児には五苓散の錠剤(EKT-17)を選択する。3錠×6袋で1シートの構成なので、服用量を微調整しやすい。それでも症例2のように、錠剤では量が多く服用しにくいという場合は、一日二回服用タイプの細粒(KB-17)に変更している。一包でも一日量の半分の3.0gが担保できる上にスティックタイプの袋なので小児の小さな口でも服薬しやすい。

まとめ

クラシエの五苓散は剤型の選択の幅が広く、用量調整をしつつ長期で服用する必要がある小児の頭痛に有用な薬剤である。

【参考文献】

- 1) 監修: 日本神経学会・日本頭痛学会・日本神経治療学会、編集: 「頭痛の診療ガイドライン」作成委員会「頭痛の診療ガイドライン2021」医学書院(2021)
- 2) 森 由雄「入門 金匱要略」南山堂(2010)
- 3) 灰本 元 ほか: 慢性頭痛の臨床疫学研究と移動性低気圧に関する考察 - 五苓散有効例と無効例の症例対照研究 -。フィット1: 8-15, 1999

五苓散が有効であった 小児反復性めまいの4症例

目白大学耳科学研究所クリニック、目白大学 保健医療学部 言語聴覚学科 (埼玉県) 伏木 宏彰

近年、小児の反復するめまいの疾患単位が見直された。片頭痛症状との関連性が明確になり、小児前庭性片頭痛、小児前庭性片頭痛疑い、小児反復性めまいという3つの疾患に整理された。本稿では五苓散投薬により比較的早期に改善が認められた小児反復性めまいを報告する。

Keywords 小児科、耳鼻咽喉科、めまい、五苓散、片頭痛

はじめに

めまいは、若年者から高齢者まで幅広い年齢層で自覚する症状である。小児のめまいやふらつきの有病率は0.4～15%と推定されている¹⁾。なかでも悪心や嘔吐を伴う反復する発作性めまいは患者の生活の質を著しく低下させる。2021年、国際めまい学会(バラニー学会)と国際頭痛学会は協働で小児の反復するめまいの疾患単位を見直した²⁾。「小児前庭性片頭痛」、「小児前庭性片頭痛疑い」、および片頭痛がない「小児反復性めまい」という3つの疾患に整理され、各々診断基準が制定された(図)^{2, 3)}。本稿では小児反復性めまいの診断基準に当てはまり五苓散が有効であった4例を報告する。

症例1 4歳 男児

【主 訴】 反復する回転性めまい

【既往歴・合併症】 血尿で経過観察中

【現病歴】 X-1年10月より反復する回転性めまいを自覚した。脳神経外科を受診したが明らかな異常は認められず経過観察となった。一旦落ち着いていたがX年11月より再び回転性めまいを自覚し11月中旬に当院を受診した。走っているとき、座っているとき、入眠前などに週に3、4回の頻度でめまいを自覚した。めまいの持続時間は5分程度で嘔吐を伴うこともあった。頭痛なし。

【所 見】 血圧：92/68mmHg。純音聴力検査および一次平衡機能検査：明らかな異常なし。

【経 過】 五苓散料エキス錠(6錠/日 分2)を処方した。

図 小児の反復するめまい：小児前庭性片頭痛、小児前庭性片頭痛疑い、小児反復性めまいの診断基準

●小児前庭性片頭痛

(Vestibular Migraine of Childhood, VMC)

診断にはA～Eの基準全てを満たすことが必要。

- A) 5分から72時間続く中等度から重度の前庭症状の発作が少なくとも5回存在する
- B) 前兆を伴うあるいは伴わない片頭痛を現在有するかあるいは過去に有していた
- C) 半数以上の発作は以下の三つの片頭痛兆候の少なくとも一つと関連して起きている
 - 1. 以下のうち少なくとも二つの特徴を有する頭痛
 - a. 片側性
 - b. 拍動性
 - c. 中等度から重度の痛み
 - d. 日常動作で増悪する
 - 2. 光過敏、音過敏
 - 3. 視覚性前兆
- D) 18歳未満である
- E) 他の頭痛疾患や前庭疾患などではうまく説明できない

●小児前庭性片頭痛疑い

(Probable Vestibular Migraine of Childhood, Probable VMC)

診断にはA～Dの基準全てを満たすことが必要。

- A) 5分から72時間続く中等度から重度の前庭症状の発作が少なくとも3回存在する
- B) 小児前庭性片頭痛の診断基準のBまたはCを満たす
- C) 18歳未満である
- D) 他の頭痛疾患や前庭疾患などではうまく説明できない

●小児反復性めまい

(Recurrent Vertigo of Childhood, RVC)

診断にはA～Dの基準全てを満たすことが必要。

- A) 1分から72時間続く中等度から重度の前庭症状の発作が少なくとも3回存在する
- B) 小児前庭性片頭痛の診断基準のBとCを満たさない
- C) 18歳未満である
- D) 他の頭痛疾患や前庭疾患などではうまく説明できない

服用から3週間までは2～3日に1回の頻度で1分程度のめまいを自覚したが、以降めまいは消失した。X+1年2月中旬の再診でめまいがないこと、異常所見がないことを確認して終診となった。

症例2 6歳 男児

【主 訴】 反復する回転性めまい

【既往歴】 川崎病

【合併症】 花粉症

【現病歴】 X-1年12月上旬より回転性めまいを自覚した。誘因なく回転性めまいが反復するためX年3月に総合病院耳鼻咽喉科から当院を紹介され受診した。めまいの持続時間は20分以上であった。頭痛なし。

【所 見】 血圧：89/66mmHg。仰臥位から起立で脈拍数の有意な増加あり。純音聴力検査および一次平衡機能検査：明らかな異常なし。

【経 過】 五苓散料エキス錠(6錠/日 分2)を処方した。服用から3週間までにめまいを1回自覚した。X年5月以降めまいは消失した。その後経過は良好でX年7月下旬より五苓散を4錠に減量しX年9月に投薬を終了し終診となった。

症例3 4歳 女児

【主 訴】 反復する回転性めまい

【既往歴】 中耳炎

【合併症】 なし

【現病歴】 X年初め頃から回転性めまいを自覚した。近医小児科、神経内科、耳鼻咽喉科を受診したが異常なしと言われた。めまいの頻度が増えてきたためにX年6月中旬に当科を受診した。遊んでいるときなどにめまいを自覚した。めまいの持続時間は10分以上であった。頭痛なし。

【所 見】 血圧：93/59mmHg。純音聴力検査および一次平衡機能検査：明らかな異常なし。

【経 過】 五苓散料エキス錠(6錠/日 分2)を処方した。服用から3週間までにめまいの訴えはなかった。その後の経過は良好でX年7月下旬に投薬を終了し終診となった。

症例4 5歳 男児

【主 訴】 反復する回転性めまい

【既往歴】 なし

【合併症】 気管支喘息

【現病歴】 回転性めまいを繰り返しX年11月中旬近医小児科から当院を勧められ受診した。夕飯時や朝にめまいを自覚した。天井がまわる感じ、船に乗っている感じのめまいを自覚し、めまいの持続時間は数時間であった。頭痛なし。

【所 見】 血圧：106/56mmHg。純音聴力検査および一次平衡機能検査：明らかな異常なし。

【経 過】 五苓散料エキス錠(6錠/日 分3)を処方した。服用1週間までは昼の給食時などで回転性めまいを自覚していたが、10日目頃よりめまいは消失した。経過は良好でX年12月中旬に投薬を終了し終診となった。

今回報告した4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。

考 察

1. 小児反復性めまい

小児反復性めまいは、これまでの“良性発作性めまい症”に相当する。2021年に小児の反復するめまいの疾患単位が見直され、選択基準に小児前庭性片頭痛の診断基準を満たさないことが明記された「小児反復性めまい」という疾患名となった²⁾。これまでの報告では“良性発作性めまい”と“前庭性片頭痛”の2つの疾患をあわせると小児のめまいの約40%を占めるとされている⁴⁾。“良性発作性めまい”の論文でも考察されているが、小児反復性めまいも片頭痛の前駆状態である可能性が示唆されている^{5, 6)}。小児反復性めまいでは、めまいの発作回数は3回以上が選択基準で、5回以上を選択基準とする“良性発作性めまい”と比較して緩やかとなっている。現状、小児反復性めまいは、片頭痛が関連する2つの疾患の診断基準に当てはまらず、そして他の頭痛疾患や前庭疾患ではうまく説明できないとする除外診断的な疾患である。

今回、小児反復性めまい4症例はいずれも未就学児であった。42例の小児反復性めまいを対象とした調査では、めまいは12歳以下で発症すること、女児が多いこと、めまいの持続時間は1分から4時間で、悪心嘔吐、恐怖や転倒を随伴していた⁵⁾。11例は初診時に非片頭痛性の頭痛を訴えており、そのうちの7例は後に片頭痛と診断された。定期的な運動、水分摂取、睡眠衛生、リラクゼーションエクササイズなどの予防策を実施することで、めまいの発作頻度を改善することができ、3.5年後の追跡調査では24例中11例で発作が消失していたと報告されている⁵⁾。当院では、原則漢方薬は3週間処方し再診時に服薬状況とめまい

症状について評価している。いずれの症例も服用アドヒアランスは良好で3週間以内にめまい発作の改善が認められた。五苓散は、沢瀉、猪苓、茯苓、朮、桂皮の5つの生薬から構成される利尿剤で、腎疾患や脳疾患に起因する浮腫、頭痛やめまい、下痢といった症状を目標に使用されている。小児片頭痛に対する五苓散の有効性が症例報告されており⁷⁻⁹⁾、上述のように小児反復性めまいの病態に片頭痛が関連しているとすれば本症例での改善効果も納得できる。

2. 気象の変化に伴うめまい感・めまい疾患と五苓散

気象の変化に伴うめまい感、メニエール病、頭痛が関連しためまい、血圧異常/起立性調節障害に伴うめまいなど、当院での五苓散の処方頻度は高い^{10, 11)}。難聴、耳鳴、耳閉塞感などの聴覚症状を伴うめまい発作を反復するメニエール病は、頭脳労働時、肉休労働時、起床時、気象の変化時に多く発症する。メニエール病の病態は内リンパ水腫(内リンパの産生過剰または吸収障害で膜迷路の容積が増大した状態)である¹²⁾。体内の水分代謝を正常化する五苓散は内リンパ水腫に基づくめまいに対しても改善効果がある¹³⁾。五苓散の薬理作用はアクアポリン(AQP)3,4,5の機能抑制を介した抗浮腫作用や抗炎症作用と考えられている¹⁴⁾。内耳では現在までにAQP1-7,9の遺伝子発現が報告されており¹⁵⁾、五苓散はAQP類に作用して内リンパ水腫を改善するように作用しているかもしれない。対象の4症例いずれも一次平衡機能検査では前庭および眼球運動機能は正常であった。当院では負担を伴う二次(精密)前庭機能検査は未就学児には原則実施していないが、二次前庭機能検査で前庭機能低下を示す症例が報告されている¹⁶⁾。小児反復性めまいにおいて五苓散は末梢前庭にも効果的に作用しているかもしれない。

3. 小児のめまい診療の課題

私どもの施設には、18歳未満のめまい患者は年間約20~30例来院する。反復する小児のめまいでは、図に示した3つの疾患に加えて、感音難聴を伴う内耳障害、機能性あるいは心因性めまい、良性発作性頭位めまい症、前庭性発作症、メニエール病、反復発作性運動失調症、後頭蓋窩病変、起立性調節障害によるめまい、中耳炎によるめまいなどの鑑別が必要である²⁾。小児のめまい診療では成人の診療と異なる課題がある。未就学児では平衡機能検査を十分に行えず前庭機能を十分に評価できないため診断に難渋することがある。片頭痛と血液循環障害がオーバー

ラップしているケースでは診断に迷うこともしばしばある。当院では紙やスマートフォンで患者にめまいの有無、頭痛や血圧、生理、時間帯との関連、服薬状況、通学状況などを記録(めまい日誌)してもらい、受診の都度治療効果と診断の確認/見直しを行っている¹⁷⁾。めまいによる日常生活の支障として不登校となり進級の問題が生じることもあり、寄り添った診療を心がけている。必要に応じて学校や他の診療科と連携を図っている。

小児反復性めまいは、新しい疾患単位であるゆえに臨床的特徴に関する報告は少ない。小児反復性めまいにはいくつかのサブタイプが混在している可能性が示唆されており病態生理の解明は今後の研究に委ねられている²⁾。

【参考文献】

- 1) Fancello V, et al.: Vertigo and dizziness in children: an update. *Children* 8: 1025, 2021
- 2) van de Berg R, et al.: Vestibular Migraine of Childhood and Recurrent Vertigo of Childhood: Diagnostic criteria Consensus document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Barany Society and the International Headache Society. *J Vestib Res* 31: 1-9, 2021
- 3) 五島史行 ほか: 小児前庭性片頭痛、小児反復性めまいの診断基準 (Barany Society: *J Vestib Res* 31:1-9,2021). *Equilibrium Res* 82: 550-551, 2023
- 4) 堀井 新: 小児めまいの取り扱いについて. *小児耳* 37: 300-304, 2016
- 5) Dunker K, et al.: Clinical features and prognosis. *Front Neurol* 28: 1022395, 2022
- 6) Basser LS: Benign Paroxysmal Vertigo Of Childhood. (A Variety Of Vestibular Neuronitis). *Brain* 87: 141-152, 1964
- 7) 來村昌紀 ほか: 小児片頭痛および小児周期性症候群に対する漢方治療の有用性. *日東医誌* 62: 574-583, 2011
- 8) 栗原栄二: 小児慢性頭痛に対する五苓散の有効性. *日本頭痛学会誌* 44: 457-462, 2018
- 9) 榎日出夫: 小児慢性頭痛に対する漢方治療. *日本頭痛学会誌* 45: 39-41, 2018
- 10) 伏木宏彰 ほか: こんなときどうする? 他科とのコミュニケーションガイド. *耳鼻咽喉科・眼科. めまい. 産科と婦人科* 89: 398-406, 2022
- 11) 伏木宏彰: 県医よろずQ&A 気象の変化に伴うめまい. *新潟県医師会報* 883: 16-18, 2023
- 12) 日本めまい平衡医学会編: *メニエール病・遅発性内リンパ水腫水腫診療ガイドライン2020年版*. 金原出版: 17-18, 2020
- 13) 坪田雅仁: めまいの漢方診療総論. *Equilibrium Res* 80: 292-295, 2021
- 14) 磯濱洋一郎: 漢方薬の作用機序-五苓散の作用とアクアポリン-. *日本小児東洋医学会誌* 29: 26-31, 2016
- 15) 北原 礼: 内リンパ水腫と内耳液性恒常性. *耳環* 58: 64-74, 2015
- 16) Zhang Q, et al.: Characteristics of vestibular migraine, probable vestibular migraine, and recurrent vertigo of childhood in caloric and video head impulse tests. *Front Neurol* 13:1050282, 2022
- 17) 伏木宏彰: 耳科診療における遠隔医療・オンライン診療 ICTを活用しためまい診療の取り組み, 遠隔医療・オンライン診療に向けての課題. *Otology Japan* 32, 177-183, 2022

知っておきたい 五苓散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 傷寒論・金匱要略

五苓散の出典は、『傷寒論』『金匱要略』（張仲景 3世紀初頭）である。

効能又は効果

のどが渇いて、尿量が少なく、はき気、嘔吐、腹痛、頭痛、むくみなどのいずれかを伴う次の諸症：水瀉性下痢、急性胃腸炎（しぶり腹のものには使用しないこと）、暑気あたり、頭痛、むくみ

古典に見る五苓散

傷寒論（張仲景 3世紀初頭頃）

「太陽病で発汗して、大量の汗が出て、胃の中が渇き、胸苦しくて眠られず、水を飲もうとするものは少々、水を与え、飲ませて胃気を和平にすれば癒える。もし脈が浮き、小便の量が減り、微熱してのどが渇いてしかたがないものは五苓散が治療する」「急性嘔吐下痢症で、頭痛し発熱し、体が痛み、熱感が強くて水を飲みたがる場合は、五苓散が治療する。寒気が強くて水を欲しがらない場合は、理中丸が治療する」などの条文がある。このように五苓散は、発汗や嘔吐、下痢などの脱水状態に用いられることが示されている。

金匱要略（張仲景ら 3世紀初頭頃）

「おおよそ瘦せた人で臍下に動悸があり、涎を吐き、震えてめまいするのは、水が問題である。五苓散で治療する」「脈が浮き、尿が出ず、微熱があり口渇感が強い場合には利尿と発汗をさせるべきで、五苓散が治療する」などの条文がある。このように傷寒論とは異なり、余剰の水の病態に用いることが示されている。

五苓散の方剤解説

太陽気化不利・水湿内停（図1）

五苓散は、急性感染症のごく初期で、発汗の治療でも体表面の病邪が十分に除かれない病態と、一方で体内での水分代謝が円滑になされず腸管や間質中に水が貯留し代謝できない病態に用いる。

このような病態に対し、茯苓・白朮・猪苓は腸管からの水分吸収を促進させ、さらに茯苓・桂枝は体内の余剰の水を動かす。桂枝は体表面の衛気を発散させ、残存する風寒邪を除き、猪苓・沢瀉で尿から無駄な水分を除く。

霍乱軽症（図2：次頁参照）

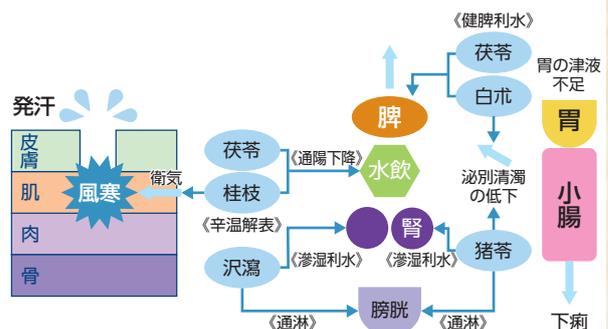
「霍乱」は、突然の嘔吐、水様性下痢、口渇するが飲むと嘔気の所見が認められる急性嘔吐下痢症の病態である。

このような病態に対し、白朮・茯苓・猪苓は腸管からの水分吸収を促進し、腸管に入り込んだ風寒邪に対して桂枝・茯苓がこれを温めて除く。さらに桂枝・茯苓は水分代謝を調整し、猪苓・沢瀉で尿から無駄な水分を除く。

五苓散は軽症の急性嘔吐下痢症に用いるが、重症化した場合は理中丸（人參湯）の適用となる。

図1 五苓散の方剤解説 [太陽気化不利・水湿内停]

●太陽気化不利・水湿内停：急性感染症で、発汗・吐下後に口渇するが飲むと嘔気、煩渴、尿量減少、脈浮、寒気の残存



知っておきたい五苓散の基本と臨床のポイント

漢方医学における下痢

漢方医学で下痢は「泄瀉」と「痢疾」の2つの病型として認識される。

泄瀉は水様性下痢であり、原因は小腸の問題で、慢性化すると脾、さらにその背景にある腎の異常によって水様性下痢が生じると考えられている。痢疾はテネスマスを伴う下痢であり、原因は大腸の問題で、慢性化すると肝や脾が関与すると考えられる。

WHOの小児の急性下痢症のガイドラインでは、軽症～中等症の脱水は口渴があるのに対し、重症の脱水は口渴が消失することが指摘されている。同様の鑑別がまさに漢方医学でも古典に示されていると考えることができる。

水飲上騰 (図3)

体内の余剰な水が腸管に逆流すると嘔吐、頭頸部に向

かって上昇すると頭痛やめまいなどの症状が出現する「水飲上騰」の病態に対し、茯苓・白朮・猪苓は腸管からの水吸収を促進し、桂枝・茯苓は腸管の水の上昇を抑える。さらに余剰の水は腎から膀胱を通じて猪苓・沢瀉によって導かれ、尿として排泄される。

五苓散の類縁処方

苓桂朮甘湯 (図4)

苓桂朮甘湯の適応は「水気凌心」であり、脾気虚を背景に気と水湿が心や頭頸部に上逆することで起こる発作性動悸、回転性めまい、立ち眩み等の症状に用いる。水分の過剰摂取、湿度の上昇は増悪因子となる。五苓散は比較的頭痛、嘔吐を伴いやすいが、苓桂朮甘湯はめまい、立ち眩みを中心になるという症状の違いがある。

図2 五苓散の方剤解説 [霍乱軽症]

● 霍乱軽症：
突然の嘔吐、水様性下痢、口渴するが飲むと嘔気、口渴、脈浮

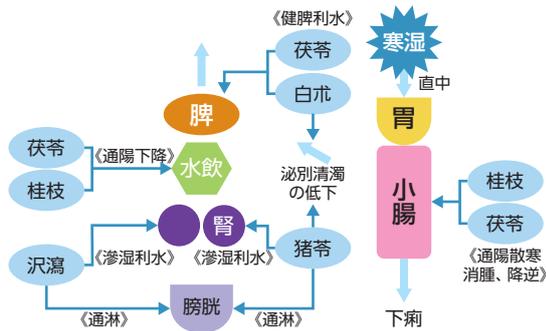


図3 五苓散の方剤解説 [水飲上騰]

● 水飲上騰：
突然のめまい、嘔吐、頭痛、脚下悸

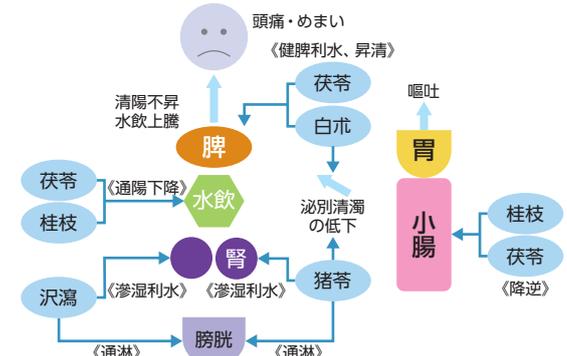


図4 五苓散の類縁処方との鑑別



水気凌心：発作性動悸、回転性めまい、立ち眩み

- 脾の気虚を背景に気と水湿が心や頭頸部に上逆する。
- つまり、背景として消化吸収機能が低下している患者で、動悸発作、回転性眩暈、立ち眩みを生じる。
- 水分の過剰摂取や、湿度の上昇は増悪因子となる。



脾気虚内風：脾気虚とともに気の過剰運動が生じる。

痰湿上旋：痰湿が上方に影響する。

- 脾気虚内風：胃もたれ感、食欲不振、食後の眠気や倦怠感、軟便・下痢、舌膩苔、脈滑無力。
- 痰湿上旋：湿度の上昇・水分摂取で増悪する頭痛・めまい、症状出現時の手足の冷え・胸部の熱感。



気虚着痹：気虚のために風寒湿が除けない。

湿滯陰疽：滲出物の多い発赤の乏しい創。

- 気虚着痹：筋肉の運動が足りない、弛緩した浮腫や弛緩した関節腫脹。
- 湿滯陰疽：浮腫・滲出物が多いところでの肉芽形成不良や排膿不良。



膀胱湿熱：尿路での黄色の分泌物増加、血尿

小腸虚熱：下痢や口渴・心煩

- 膀胱湿熱：膀胱に熱の性質を帯びた湿邪 ⇒ 頻尿、尿意切迫、排尿困難感、血尿、浮腫
- 小腸虚熱：小腸での津液の不足と熱による ⇒ 熱感を伴う水様下痢、嘔気、口渴、心煩

半夏白朮天麻湯 (図4)

半夏白朮天麻湯の適応は、「脾気虚内風」「痰湿上旋」である。すなわち、脾気虚に伴い内風が生じ、そこに痰湿が上方に影響して問題を起こす病態である。

半夏白朮天麻湯は、めまいや頭痛としては苓桂朮甘湯や五苓散と近似した症状に用いるが、苓桂朮甘湯や五苓散よりも虚弱な状況に用いる処方である。

防已黄耆湯 (図4)

防已黄耆湯の適応は、「気虚着痺」「湿滞陰疽」である。気虚のために風寒湿が除けず体表面でこわばり、疼痛や腫脹をきたすような状態、また滲出物が多いために発赤の乏しい創ができ肉芽が上がらないような状態に用いる。

防已黄耆湯も“気象病”の一部に用いるが、五苓散は頭痛が中核症状であるのに対し、防已黄耆湯は浮腫、関節の疼痛などが中核症状である。

猪苓湯 (図4)

猪苓湯の適応は、「膀胱湿熱」「小腸虚熱」である。膀胱湿熱は尿路感染症の症状として捉えることができ、猪苓湯は頻尿、尿意切迫、排尿困難、血尿、浮腫などを改善する作用を有する。小腸虚熱は、小腸での津液不足により熱が生じ、熱感を伴う水様性の下痢や嘔気、口渇、心煩などをきたすが、猪苓湯はこのような症状にも用いる。

猪苓湯も五苓散と同様に浮腫を除くが、猪苓湯はさらにその熱を除く効能を有するという特徴がある。

現代医療における五苓散の臨床応用

● 症例1 28歳 男性、主訴：突然の嘔吐・下痢 (図5)

芍薬甘草湯の服用で腹痛は軽快し、五苓散の服用で嘔気はほぼ消失した。3時間の経過観察で症状はほぼ消失し、食欲も湧いてきたため帰宅した。五苓散は、急性感染性胃腸炎の第一選択薬と位置付けることができる。

● 症例2 42歳 女性、主訴：雨の前日の片頭痛 (図6)

雨の前日に激しい片頭痛に襲われ、鎮痛薬を服用していた症例である。五苓散エキス3包の服用で症状は軽快し、他の鎮痛薬が不要となった。

雨の前日の片頭痛に五苓散

五苓散の症状に関する64項目の問診表を用いて、五苓散が有効な頭痛の臨床的特徴を分析した灰本らの報告によると、「症状が雨の前日に悪化」にのみ相関が認められた¹⁾。さらに、その後の追試でも五苓散は気圧変動で誘発される

片頭痛に有効であることが経験的に確認されている。

雨の前日の片頭痛に対する五苓散の効果的な服用法を紹介する(図7)。

● 症例3 91歳 女性、主訴：下腿浮腫、労作時呼吸苦 (図8)

本症例は、右心不全および慢性腎不全があるため利尿薬

図5 症例1 28歳 男性

【主訴】 突然の嘔吐・下痢。

【現病歴】 2時間前より激しい腹痛と、30分ごとに繰り返す嘔吐・水様下痢のため、12時過ぎに救急外来を受診した。

感染性胃腸炎と診断し、ラクトリンゲル液で輸液開始、臭化ブチルスコポラミン・メトクロプラミドの静注にて1時間経過を診た。嘔気はやや減少したが、下痢と腹痛は持続した。

【処方・経過】

- 芍薬甘草湯エキス 1包を服用し、約15分で腹痛は3/10に軽快した。
- 五苓散エキス 2包を服用し、約15分で嘔気ほぼ消失し、腹痛も消失した。以降は下痢をしなくなった。
- 3時間経過を診たが諸症状がほぼ消失し、食欲も湧いてきたため帰宅した。

図6 症例2 42歳 女性

【主訴】 雨の前日の片頭痛。

【現病歴】 約10年前より雨の前になると激しい片頭痛に襲われ、ロキソプロフェン 60mgを3錠/日、ジクロフェナクナトリウム坐薬 50mgを2回/日服用している。

【処方・経過】

- 五苓散エキス 3包の服用で症状は軽快し、他の鎮痛薬が不要となった。

図7 雨の前日の片頭痛に対する五苓散の効果的な服用法

- 頭痛が始まりそうになったら、五苓散を1包内服。
- 少し調子が良いがまだ効果が不十分であれば、15分ごとに追加で1包ずつ内服。
- 次から症状が出そうになったら、必要量の半分の五苓散を一気に内服。

図8 症例3 91歳 女性

【主訴】 下腿浮腫、労作時呼吸苦。

【現病歴】 2ヵ月前より増悪する下腿浮腫・労作時呼吸苦で受診した。精査の結果、大動脈弁閉鎖不全、僧帽弁閉鎖不全、重症三尖弁閉鎖不全を伴う両心不全、Hb 8g/dL程度の貧血、血清クレアチニン値 2mg/dL程度の慢性腎不全、尿蛋白3+程度の腎炎の診断をされた。右心不全および慢性腎不全があるため、利尿薬は使用しにくい。

【処方・経過】

- 体の冷え、下腿浮腫が認められ、初診時のX線像では心拡大と両側の胸水、うっ血像、心エコーで下大静脈径拡張と肺動脈高血圧症が認められたため、真武湯と五苓散を併用した。
- 症状・所見は改善傾向にあり、入院の必要はなかった。

知っておきたい五苓散の基本と臨床のポイント

は使用しにくく、また高齢でADLも低く、認知機能も低下していたため、外来管理を考えた。体の冷え、下腿浮腫があり、初診時X線像では心拡大と両側の胸水、うっ血像、心エコーで下大静脈径拡張と肺動脈高血圧症が認められたため、真武湯と五苓散を併用した。症状・所見は改善傾向にあり、入院の必要はなかった。

● 症例4 57歳 男性、主訴：偶発低体温による心肺停止、低栄養、浮腫(図9)

本症例は、通常治療では医療経済的に高価であることから、他の治療法を考えた。水湿内停および気血両虚と弁証し、五苓散と十全大補湯を投与した。服用初日から尿量の大幅な増加が認められ、その後は正常に復した。胸部X線所見では服用開始4日後には両側の胸水はほぼ消失し、電解質異常、腎機能の悪化はなく回復した。

図9 症例4 57歳 男性

【主 訴】 偶発低体温による心肺停止、低栄養、浮腫。

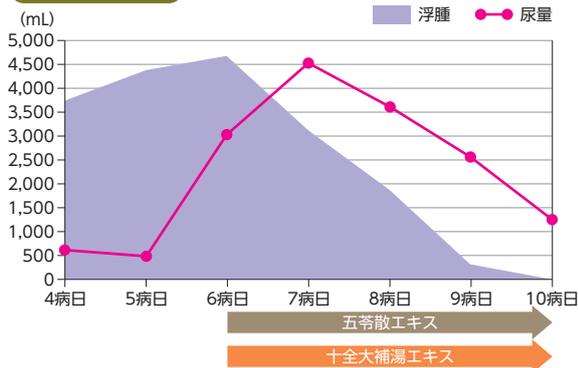
【現病歴】 約1ヵ月前から食事摂取はない。X年12月21日に自宅で倒れ、救急搬送された。心肺停止で、胸骨圧迫、人工呼吸管理などの心肺蘇生術を施行した。また、直腸温24.5℃であり、偶発低体温に伴う心肺停止として体外心肺による急速復温を施行した。

【入院後】 蘇生後、著明な脱水と体外循環挿入部からの出血に伴うショックをきたしていた。大量輸血と大量輸液による治療で、胸水貯留と組織間浮腫が出現していた。

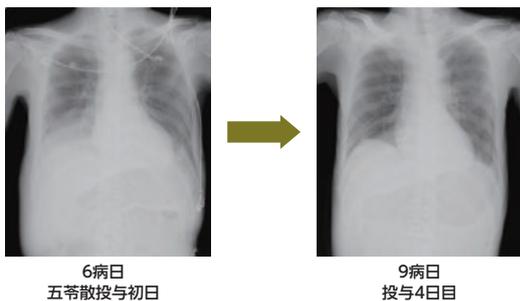
【処方・経過】

- 水湿内停、気血両虚と弁証し、五苓散と十全大補湯を投与した。服用開始後に著明な尿量増加があり、その後は正常化した。
- X線所見では服用開始4日後には両側の胸水がほぼ見えなまでに改善した。

尿量・浮腫の推移



胸部X線所見の推移



五苓散の諸症状への活用

五苓散の諸症状への活用について図10に示す^{2,4)}。

五苓散の要点 (図11)

五苓散は、「水湿内停」「水飲上騰」「霍乱軽症」の病態に用いる処方である。

類縁処方との鑑別点について、動悸発作や回転性めまい、立ち眩みなどの症状が目立つ場合は苓桂朮甘湯、脾気虚が目立つ場合には半夏白朮天麻湯を用いる。防已黄耆湯は、運動低下や弛緩している体表の関節での浮腫など弛緩してだぶついている関節や下腿の浮腫が中核症状であり、また気圧変動で起こる体表面の節々などの痛みが特徴である。猪苓湯は頻尿、排尿時違和感といった尿路感染症の症状、あるいは熱感を伴う水様性の下痢が特徴である。

図10 五苓散の諸症状への活用

- 頭痛 (低気圧頭痛、片頭痛など)²⁾
- 急性胃腸炎 (嘔気、嘔吐、下痢)³⁾
- 浮腫⁴⁾
- 心不全に伴う浮腫²⁾

図11 五苓散の要点

- 水湿内停：浮腫、脱水、口渇。
- 水飲上騰：気圧変動に誘発される頭痛・めまい、嘔吐。
- 霍乱軽症：突然の嘔吐、水様下痢、口渇、手足の冷えなし、脈浮。

《類縁処方との鑑別》

- 苓桂朮甘湯：動悸発作、回転性眩暈、立ち眩み。
- 半夏白朮天麻湯：脾気虚が目立つ、気圧変動に誘発される頭痛・めまい。
- 防已黄耆湯：運動低下や弛緩している体表・関節での浮腫、気圧変動での体表の疼痛。
- 猪苓湯：頻尿、排尿時違和感、熱感を伴う水様下痢。

参考文献

- 1) 灰本 元: 慢性頭痛の臨床疫学研究と移動性低気圧に関する考察—五苓散有効例と無効例の症例対照研究—, フィト 1: 8-15, 1999
- 2) 木村容子 ほか: 現代の口訣の構築「五苓散」と「半夏白朮天麻湯」の口訣を考える—鑑別を中心に—, phil漢方 103: 16-23, 2024
- 3) 荒井俊秀: 小児急性胃腸炎に対する五苓散の使用経験, phil漢方 32: 16-17, 2010
- 4) 林 忍 ほか: 下肢静脈瘤に伴う浮腫に対する五苓散の治療効果, 日血外会誌 23: 831-835, 201

老齡ゼブラフィッシュの
フレイルに対する人參養栄湯の効果河辺 ももこ¹⁾、黒田 英志²⁾、兵頭 駿希³⁾、宇都 奈々美²⁾
道原 成和¹⁾、千葉 殖幹¹⁾、塩崎 一弘⁴⁾、乾 明夫²⁾

1) クラシエ株式会社 漢方研究所

2) 鹿児島大学 医歯学総合研究科 漢方薬理学共同研究講座

3) 鹿児島大学 連合農学研究科

4) 鹿児島大学 水産学部 食品生命科学分野/連合農学研究科

はじめに

日本は世界でも類を見ない超高齢社会を迎えており、平均寿命は年々延伸している。一方で、平均寿命と健康寿命との差の拡大が社会課題となっている。健康寿命とは、健康上の問題により日常生活に制約を受けることなく生活できる期間であり、この延伸により実際の寿命との差が縮まることで、医療費や介護費の抑制に貢献するだけでなく、高齢者自身の生活の質を維持・向上するために極めて重要である¹⁾。こうした社会的背景を踏まえ、厚生労働省は2019年に「健康寿命延伸プラン」を策定し、男女とも2040年には健康寿命を3歳以上延ばし、平均75歳以上とすることを目標に掲げている。このような政策的要請の中で、加齢に伴う心身機能の低下状態であるフレイルへの対策は、健康寿命延伸のために重要視されている。

フレイルは、「加齢に伴う予備能力低下のため、ストレスに対する回復力が低下した状態」と日本老年医学会より提唱され、入院が必要な状態や要介護状態に至る前段階として位置づけられている^{2, 3)}。フレイル状態になると、筋力の低下などの身体的な問題(身体的フレイル)、不安や認知機能障害などの精神的な問題(精神的フレイル)や孤立や社会的関与の喪失などの社会的問題(社会的フレイル)が相互に関連し、その進行に影響し合っている^{2, 3)}。

本研究では、近年、抗フレイルの分野で注目を集めている漢方薬の代表的な補剤の一つで、虚弱体質や体力低下の改善を目的に用いられてきた人參養栄湯に着目した。人參養栄湯は、高齢者の体力低下、疲労倦怠、冷え、食欲不振、筋力などに対する臨床における効果がいくつか報告されている⁴⁾。基礎研究においても、老齡マウスや老化促進モデルマウスに対する人參養栄湯の投与により、疲労倦怠や食欲不振だけでなく運動能力や筋力・筋肉量の改善が報告されており、身体的なフレイル状態に対する有効性が示唆されている⁵⁻⁸⁾。また、臨床において人參養栄湯は認知症症状の進行抑制薬との併用により、認知機能を改善することが報告されている⁹⁾。さらに、われわれの以前の研究でも、不安モデルのゼブラフィッシュにおいて人參養栄湯の抗不安作用が示され、精神的症状への効果も期待される^{10, 11)}。

しかしながら、老化を因子として伴った場合の不安といった精神的フレイルに対する人參養栄湯の影響については、十分に検証がなされていない。

本研究では、引き続き神経行動学および精神医学の研究に広く用いられているゼブラフィッシュを用いた。ゼブラフィッシュは哺乳類と類似した不安行動を有し、不安関連遺伝子も保存されている^{12, 13)}だけでなく、加齢に伴う筋萎縮や運動能力低下など、広くフレイル関連病態のモデルとしても有用性が高いことが知られている^{14, 15)}。そこで、今回はフレイル関連症状の運動能力低下や不安行動を指標として、自然老化ゼブラフィッシュ(老齡ゼブラフィッシュ)に対する人參養栄湯の有効性を評価した。

実験方法

野生型ゼブラフィッシュのメスの成魚(3ヵ月齢以上)を購入し、3ヵ月間馴化した。実験開始までは市販の飼料(おとひめ B2、日清丸紅飼料株式会社)を与えた。その後、Kawabeらの方法を用いて、5%または10%人參養栄湯(NYT)エキス添加飼料を作成し¹⁶⁾、1日1回、51週間投与した。なお、人參養栄湯を含まない飼料を同様の手順で作製し、これを対照飼料(Control)とした。試験期間中、ゼブラフィッシュは水温28℃、明期14時間および暗期10時間の明暗周期条件で飼育した。

人參養栄湯添加飼料投与51週間後には、行動試験と形態評価を実施した後、脳を摘出した。なお、本検討で用いた人參養栄湯投与51週間時点のゼブラフィッシュの年齢は19ヵ月齢(76週齢)以上である。一般にゼブラフィッシュは12-18ヵ月齢(48-72週齢)から老齡であることから^{14, 17, 18)}、本検討のゼブラフィッシュは老齡ゼブラフィッシュである。また、若齡のゼブラフィッシュとして、7-8ヵ月齢(28-32週齢)のゼブラフィッシュを用いた。

本検討は、若齡群(Control投与)と老齡群(Control投与群、5%人參養栄湯投与群、10%人參養栄湯群)の4グループで実施した。人參養栄湯添加飼料投与51週間後に、不安や運動能力を評価する行動試験や形態評価を実施し、最終的には脳を摘出し遺伝子発現を解析した。

得られたデータ値は平均±標準偏差で示した。群間における有意差検定は、2群間ではunpaired t-testを、3つ以上のグループにはTukey testを用い、危険率が5%未満($p < 0.05$)の場合を有意差ありと判断した。

形態評価：体型評価(体高・尾柄高)

体型を評価するために、ゼブラフィッシュの腹鰭の付け根から背中までの最大の距離である体高を測定した。体高は満腹時と空腹時で変化が少なく、体の長さの指標である体長で割った値が小さい時に痩せの体型を示すことが知られている^{19, 20)}。体長は上顎の先端から尾鰭基底までの長さとして定義されている。体高の比率は、体高を体長で割った値を算出した。

続いて、ゼブラフィッシュの尾鰭の付け根で最も細い部位の長さである尾柄高を測定した。尾柄高の測定部位は、前進運動や進行方向、さらに速度の調節など遊泳行動に関与する筋肉を有し、尾柄高が大きい時、遊泳力(運動能力)が高いことが報告されている²¹⁻²³⁾。尾柄高の比率は、尾柄高を体長で割った値を算出した。

運動能力評価

運動能力を評価するために、移動距離と移動速度を測定した。ゼブラフィッシュを試験水槽(23.5×18×7cm)で30分間馴致させた後、水槽の真上に設置したビデオカメラ(HC-VX992M、パナソニック、東京、日本)を用いて遊泳行動を15分間記録した。総移動距離および平均移動速度はANY-mazeソフトウェア(Anymaze, IL, USA)を用いて解析した。

不安評価

新規環境下における不安を評価するために、新規水槽試験を実施した。ゼブラフィッシュを試験水槽(23.5×18×7cm)の中央に入れ、2分間の遊泳行動をビデオカメラで撮影した。不安で急発進する遊泳行動である不規則遊泳の時間と回数はストップウォッチを用いて計測した。また、不規則遊泳を測定した2分間については、平均移動速度、最大移動速度、および総移動距離をANY-mazeソフトウェアを用いて解析した。

遺伝子発現解析

ゼブラフィッシュを0.1%のm-アミノ安息香酸エチルメタンサルホナート(MS-222)(Tokyo Chemical Industry)で麻酔後に脳を摘出した。StepOne Real-Time PCR system(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)を用いて、全脳の遺伝子発現量を解析した。解析した遺伝子と使用したプライマーは表：次々頁参照に示す。

結果

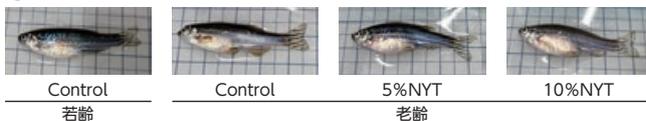
人参養栄湯の身体的フレイルへの影響

●形態評価

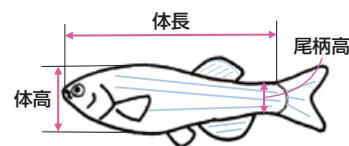
人参養栄湯が老齢の体型変化に与える影響を明らかにするために、体長、体高、尾柄高を解析した(図1A-B)。成長の指標である体長は若齢群と老齢群で差は認められなかった(図1C)。体格を反映する体高は若齢群に比べて老齢群で有意に短縮しており、5%および10%人参養栄湯群では有意に改善していた(図1D)。つまり、老齢ゼブラフィッシュは十分に成長しているものの、痩せが認めら

図1 形態評価

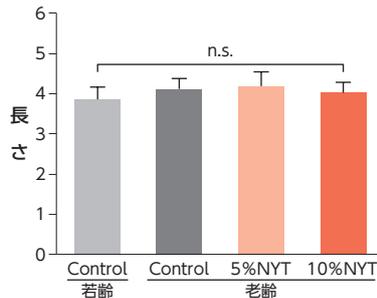
A 代表的なゼブラフィッシュの写真



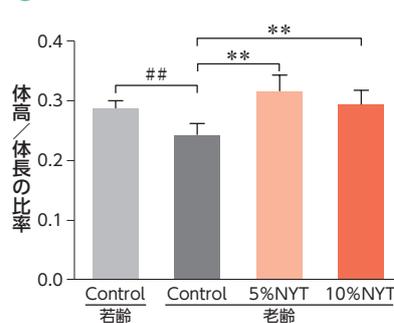
B



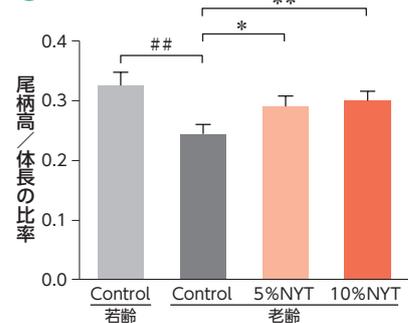
C 体長 (cm)



D 体高



E 尾柄高



結果は、平均±標準偏差で示している。
: $p < 0.01$ はvs.若齢・Control群、* : $p < 0.05$ および** : $p < 0.01$ はvs.老齢・Control群の結果を表す(Tukeyの多重検定)。
n.s.は有意差がないことを表す。n=3-14。

れ、人参養栄湯によってその痩せが抑制されることが明らかとなった。

続いて、魚類の運動能力に影響する尾柄高は若齢群に比べて老齢群で有意に短縮し、5%および10%人参養栄湯群では有意に改善していた(図1E)。これらのことより、老齢ゼブラフィッシュは運動能力(遊泳能力)が低下し、人参養栄湯により向上することが期待された。

●運動能力評価

そこで、人参養栄湯の運動能力を検証するために、移動距離や移動速度を解析した(図2A-F)。その結果、馴致後の15分間において若齢群と比べて老齢群は経時的な移動距離および移動速度の減少を示し、5%および10%人参養栄湯群で改善していた(図2C・E)。さらに、15分間の移動距離を累積した総移動距離についても、老齢群は若齢群に比べて減少し、5%および10%人参養栄湯群で有意に改善した

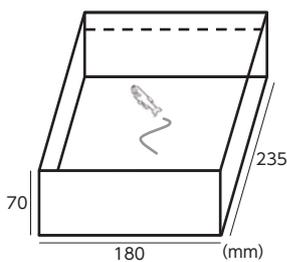
(図2D)。15分間の移動速度の平均についても、老齢群は若齢群に比べて減少し、5%および10%人参養栄湯群で有意に改善した(図2F)。つまり、老齢ゼブラフィッシュは持続的な運動能力が低下しており、人参養栄湯投与による向上が示された。また、一般に運動能力に影響を与える尾鰭のサイズは各群において変化なかった(data not shown)。

人参養栄湯の精神的フレイルへの影響

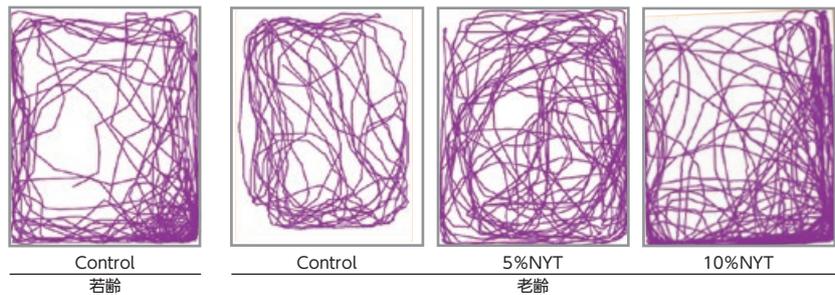
人参養栄湯が老齢モデルの不安に与える影響を明らかにするために、新規環境ストレスによる不安行動を評価した。不規則遊泳は、脊椎動物の代表的な不安行動の一つであり、ゼブラフィッシュにおいても不安の指標として用いられている²⁴⁾。本研究では、ゼブラフィッシュを試験水槽に移した直後から2分間(0-2分間)について、不規則遊泳を解析した。その結果、老齢群は若齢群に比べて、不規則遊泳の回数と時間が有意に延長しており、人参養栄湯群で

図2 環境馴化後の運動能力評価

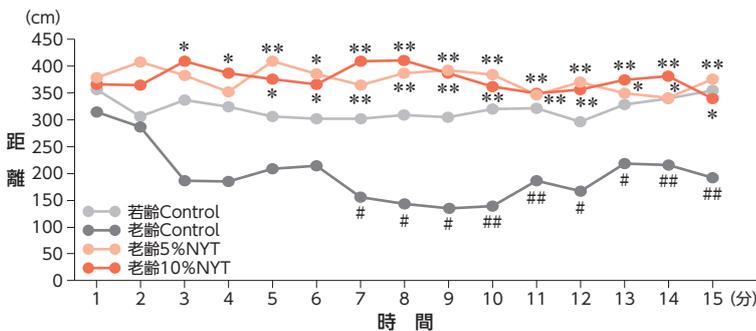
A 試験装置



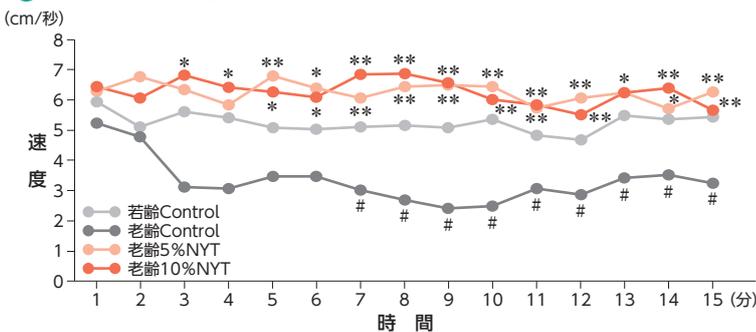
B 遊泳軌跡 (40~45分)



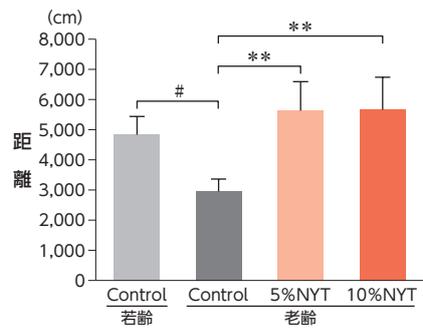
C 移動距離 (30~45分)



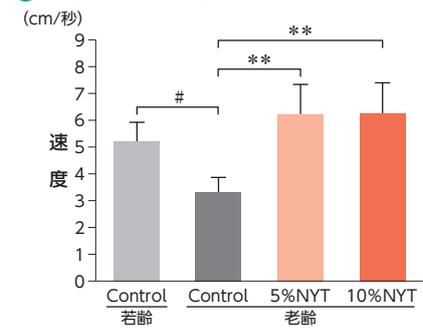
E 移動速度 (30~45分)



D 総移動距離 (15分間)



F 平均移動速度 (15分間)



結果は、平均±標準偏差で示している。
#: p<0.05および##: p<0.01はvs.若齢・Control群、*: p<0.05および** : p<0.01はvs.老齢・Control群の結果を表す (Tukeyの多重検定)。
n=3-14。

は有意に改善していた(図3A-B)。

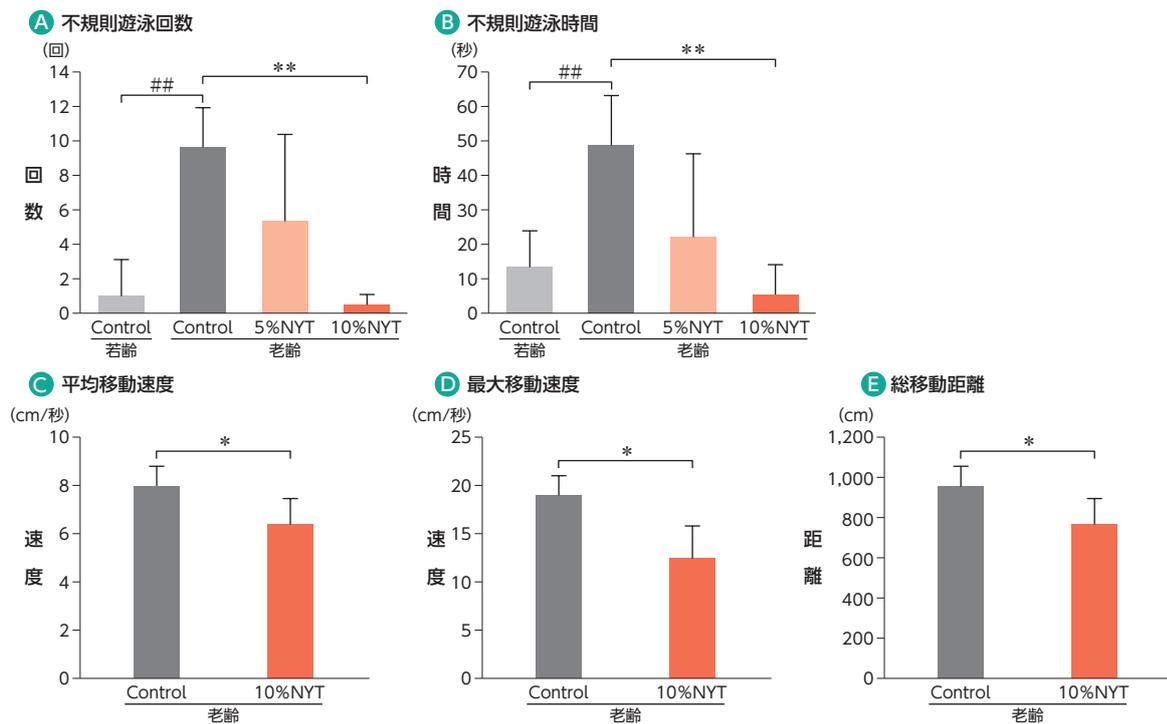
一般的に、不規則遊泳での加速度の増加に伴い、移動速度や移動距離が増加することが知られている¹⁰⁾。そこで、老齢の人参養栄湯群と対照(Control)群について、0-2分間の平均移動速度、最大移動速度、総移動距離を解析した。その結果、平均移動速度および最大移動速度は、人参養栄湯投与により減少しており(図3C-D)、さらに総移動距離も短縮していた(図3E)。つまり、人参養栄湯投与により不規則遊泳が抑制され、その結果、移動速度および移動距離も減少した。

老齢モデル(ゼブラフィッシュ)への 人参養栄湯投与における老化関連遺伝子の変化

次に、人参養栄湯の老化に伴う症状の改善の機序を明らかにするために、脳の老化関連遺伝子の発現を解析した(表)。ゼブラフィッシュにおいて、これらの遺伝子は哺乳類と機能が保存されている²⁵⁾。

まず、老化マーカーとして知られているp53を、脳組織で測定したところ、老齢群は若齢群に比べて、p53が有意に増加しており(図4A)、一方で、人参養栄湯の投与で改善した(図4B)。また、老化で引き起こされる脳内炎症の

図3 新規環境ストレス時の不安評価

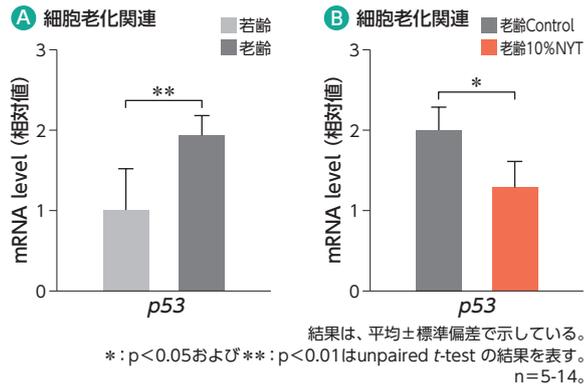


結果は、平均±標準偏差で示している。
: p<0.01はvs.若齢・Control群、* : p<0.05および** : p<0.01はvs.老齢・Control群の結果を表す。
(A -B)はTukeyの多重検定、(C -E)はunpaired t-test)。
n=3-14。

表 老化関連遺伝子の測定

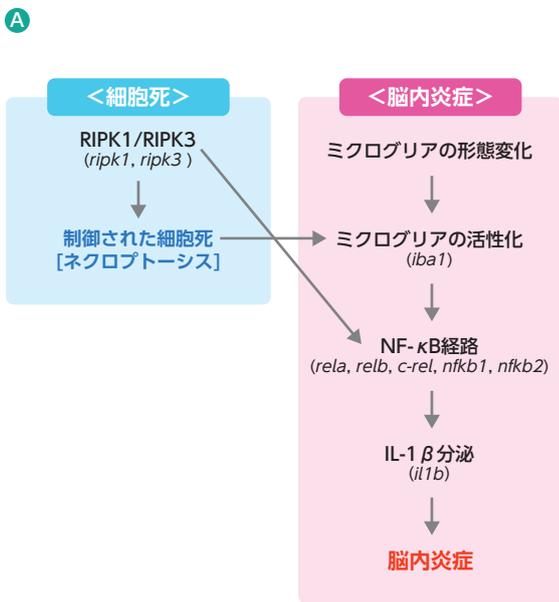
遺伝子		Primer	
内部標準	<i>ef1a</i>	GTGCTGGCAAGGTCACAAAG	AGAGGTTGGAAGAACACGC
老化マーカー	<i>p53</i>	GAAGAACAGCCTCAGCCATC	TTCAGGTCGGTGAATAAGTG
脳内炎症	ミクログリア関連	<i>iba1</i>	TGCAGCGACACCATCAACTA
	炎症性サイトカイン関連	<i>il1b</i>	GCATGTCCACATATGCGTCG
		<i>rela</i>	GGCAGGTGGCGATAGTGT
		<i>relb</i>	GACAATAACGCTGCCTGGTC
	NF-κB関連	<i>c-rel</i>	AGACAAGGACAGGAAGGAGC
		<i>nfkb1</i>	CGCGTTGATCTCGACATGATT
脳内炎症・細胞死	RIPキナーゼ関連	<i>nfkb2</i>	TCCTGGAGAGCACAGAATGG
		<i>rip1k</i>	TTGCCATGGAATCGGGTCAA
		<i>rip3k</i>	GTCTGGCATTGGGTTTCAG

図4 老化関連遺伝子発現：細胞老化マーカー

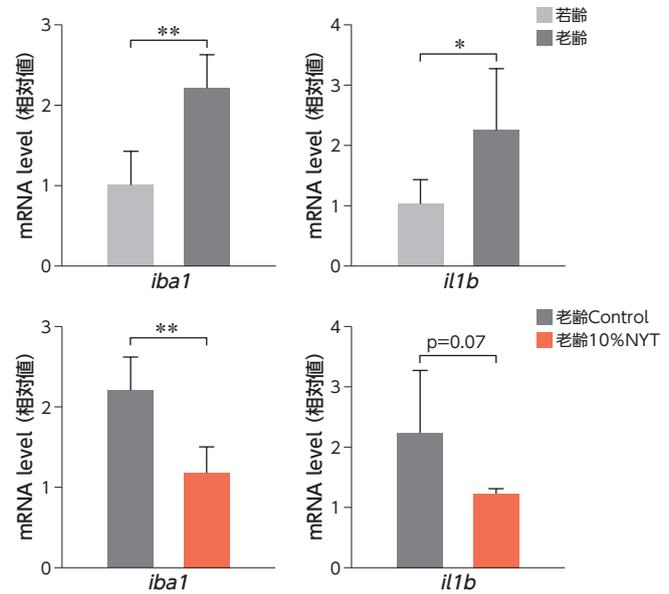


原因となるミクログリア細胞の活性化マーカー(*iba1*)や、炎症を惹起する因子(*il1b*, *rela*, *relb*, *c-rel*, *nfkb1*, および *nfkb2*)の発現も解析した(図5A)。その結果、老齢群は若齢群に比べて、*iba1*, *il1b*, *rela*, *relb*, *c-rel*, *nfkb1*の発現が有意に増加し、人參養榮湯の投与で、*iba1*, *il1b*, *rela*, *relb*, および *nfkb1*の発現が改善した(図5 B-C)。また、脳内炎症を引き起こす因子の一つである細胞死(ネクロプトーシス)の調節因子であるRIPキナーゼ(Receptor interacting protein kinase: *rip1k*, *rip3k*)も老齢群で増加し、人參養榮湯の投与で、改善した(図5D)。

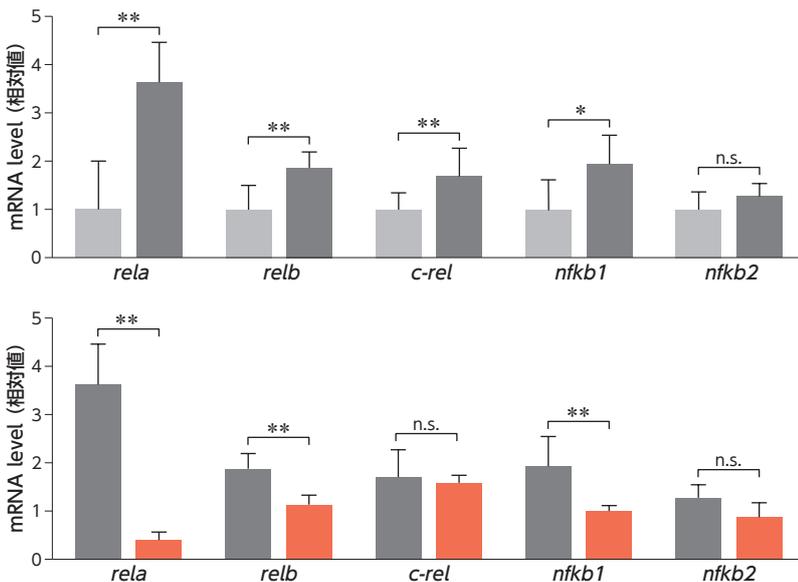
図5 老化関連遺伝子発現：脳内炎症・細胞死関連



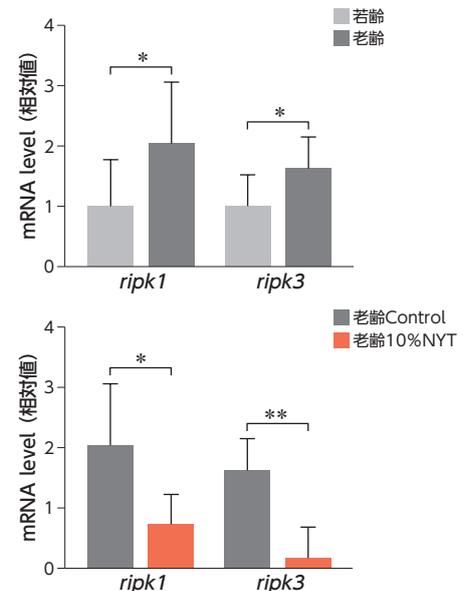
B 脳内炎症：ミクログリア・サイトカイン関連



C 脳内炎症：NF-κB関連



D 脳内炎症・細胞死：RIPキナーゼ関連



結果は、平均±標準偏差で示している。
*: p<0.05および **: p<0.01はunpaired t-testの結果を表す。
n.s.は有意差がないことを表す。n=5-14.

考察とまとめ

本研究では、自然老化にともない身体的・精神的フレイル様症状を示すゼブラフィッシュにおいて、人参養栄湯が精神・身体能力の両面とも改善することを示した。

身体面では、痩せの改善、尾柄高のサイズおよび運動能力の改善が認められた。尾柄高には、背側筋、背側龍骨筋、腹側筋、腹側龍骨筋などが存在しており²⁶⁾、尾鰭側の背側の筋肉(背側筋や背側龍骨筋)を収縮させることで、ゼブラフィッシュは遊泳するが、この尾鰭側の背側の筋肉には速筋と遅筋が存在し、特に速筋の増加が運動能力(運動の持続時間)の向上に關与することが報告されている²²⁾。

老化では筋肉量の減少と速筋線維の数とサイズの減少が臨床・非臨床ともに報告されている^{8, 27, 28)}。これまでの報告で、老化促進モデルであるSAMPマウスに人参養栄湯を投与したところ、運動能力が向上し、速筋線維のサイズと数が増加することが報告されている⁸⁾。そのため、本研究における人参養栄湯による尾柄高の増加には、筋肉、特に速筋の筋肉量の向上が推定され運動能力の向上と結びついた可能性が考えられた。

老化に伴う身体的な症状と精神的な症状は密接に關連している。最近の研究によると、身体的フレイルを持つ高齢者は、健康な高齢者に比べて3倍以上の頻度で不安を感じることが明らかとなっている²⁹⁾。不安の増大は、日常に大きな影響を与えるだけでなく、認知能力低下の大きなリスク因子になることが報告されており、さらなる日常生活の増悪要因となることが知られる²⁹⁾。そこで、身体的フレイルを示した老齡ゼブラフィッシュを用いて、人参養栄湯の不安に対する改善効果を検証したところ、老齡では、ストレスによる不安行動が顕著だったのに対して、人参養栄湯の投与での改善を認めた。

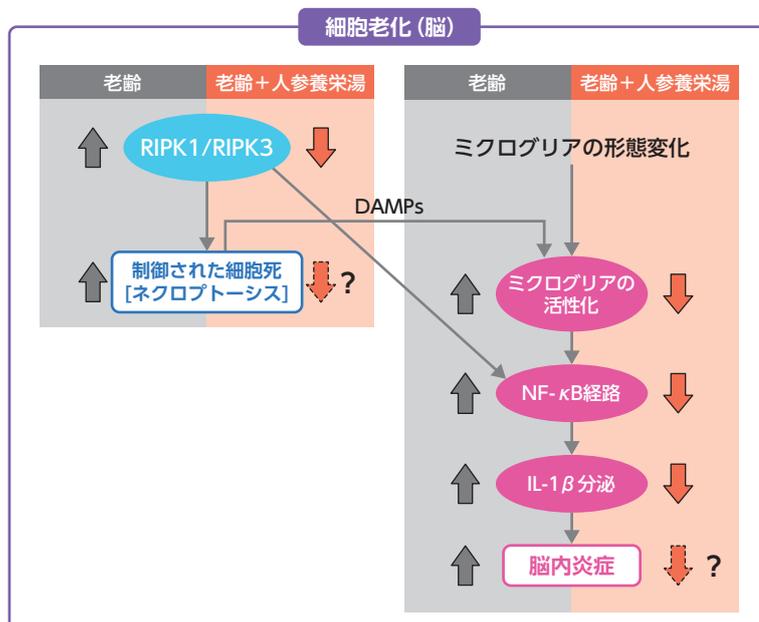
そのため、人参養栄湯は運動能力低下などの身体的フレイルと不安の増大といった精神的フレイル、あるいはその悪循環を抑制する可能性があることが推定された。老化は、様々な臓器で発生するが、特に老化に伴って発生する神経疾患や精神疾患は、脳内において発生する老化特有の因子が關連していることが知られている³⁰⁾。*p53*は、老化に伴うDNA損傷により発現増加が報告されており³¹⁾、脳だけでなく、心臓、肝臓、腎臓での発現も増加し^{32, 33)}、全身の老化マーカーとして使われている。ゼブラフィッシュにおいても老化マーカーの一つとして用いられており、哺乳類と同様の細胞死や

細胞老化の経路が保存されている^{34, 35)}。本研究において、人参養栄湯投与で老化に伴うDNA損傷反応が改善し、*p53*の過剰な発現が減少したことで、老化の進行を抑制したことが示唆された。

老化した細胞は、炎症性因子を常に放出することが報告されており、一種の細胞老化マーカーとしても扱われる。脳内で多く存在し自然免疫を担当するミクログリア細胞は、老化すると若いミクログリアに比べて炎症性サイトカインの放出量が多くなるため、脳内炎症は主にミクログリアが担っていることが報告されている³⁶⁻³⁸⁾。さらに、ミクログリアは、老化に伴って細胞数も増加することが知られており、これに伴い脳内炎症も増悪することが報告されている^{36, 37)}。一方で、脳内炎症は老化に伴う神経疾患や精神的症状つまり精神的フレイルにつながると考えられるため³⁹⁾、この炎症に対する人参養栄湯の影響について検証した。その結果、老齡ゼブラフィッシュにおいて、増加していたミクログリア活性化マーカー遺伝子(*iba1*)、NF- κ B 関連遺伝子(*rela*, *relb*, *nfkb1*)、および炎症性サイトカイン(*il1b*)は人参養栄湯投与により改善していた。つまり、本研究において人参養栄湯が示したミクログリアの老化に伴う脳内炎症の改善は、不安行動の増悪を抑制したと考えられた。最近の研究では、社会的孤立モデルマウスにおいて、ミクログリアの活性化が報告されている⁴⁰⁾。本研究では、人参養栄湯がミクログリアに影響することを明らかにしたが、この結果は認知機能の低下などと密接に關わる社会的フレイルも改善する可能性も秘めている。

さらに上流に目を向けると、細胞の生死を決定づける重要な分子としてRIPキナーゼのRIPK1とRIPK3が存在している。RIPK1とRIPK3は制御された細胞死(ネクロプトー

図6 予想される人参養栄湯の抗老化作用機序



シス)を促進する経路と、ネクロプトーシスを介さずにNF- κ Bを直接活性化し脳内炎症を促進する経路を有し、複雑に関連し合っている⁴¹⁾。老齢マウスの脳では、RIPK1とRIPK3の発現は老化とともに増加し、ネクロプトーシスや脳内炎症が亢進することが報告されている⁴¹⁾。さらに、ネクロプトーシスの促進により細胞損傷分子パターン(DAMPs)が放出され、ミクログリアが活性化することが報告されている。また、RIPキナーゼは慢性ストレスモデルマウスにおいて、新規環境が誘発する不安を惹起していることが報告されている⁴²⁾。本研究においても、老化に伴いRIPK1/RIPK3経路が活性化したことで、ネクロプトーシスと脳内炎症が亢進し、不安行動を示したことが予想された。人参養栄湯は、RIPK1/RIPK3を抑制することでネクロプトーシスを抑制し、さらにネクロプトーシスが誘発

するミクログリアの活性化を減弱させることで脳内炎症を抑制し、抗不安効果を発揮することが予想された(図6)。また、この抗不安効果には、RIPK1/RIPK3経路とNF- κ B経路の抑制による脳内炎症の減少が関与していると推察された。

つまり、人参養栄湯は老化に伴う脳内炎症や細胞死(ネクロプトーシス)を抑制することで、抗老化作用を示し、身体的フレイルおよび精神的フレイルを改善することが示唆された。今後、脳組織内のミクログリアの活性評価や哺乳動物モデルでの検証を通じて、詳細なメカニズムの研究を進める予定である。

本研究の遂行にあたり多くのご協力をいただきました、鹿児島大学水産学部 二神裕子さんに厚く御礼申し上げます。

【参考文献】

- 1) Amitani H, Suzuki H, Kobayashi H, et al. Relationship between the severity of pre-frailty and the degree of adaptation of Ninjin'yoeito (NYT) on pre-frailty. *Front Aging*. 2024; 5: 1304217.
- 2) 山田 陽介, 山縣 恵美, 木村みさか. 特集 超高齢社会への提言: 鍵は介護予防にあり フレイルティ&サルコペニアと介護予防. *京都府立医科大学雑誌*. 2012; 121: 10.
- 3) Zhang X, Tan SS, Franse CB, et al. Association between physical, psychological and social frailty and health-related quality of life among older people. *Eur J Public Health*. 2019; 29(5): 936-942.
- 4) Takayama S, Michihara S, Kimura Y, Morinaga A, Miyakawa K, Tsumishima N, et al. Review of frequently used Kampo prescriptions: Part 4, Ninjin'yoeito. *Traditional & Kampo Medicine*. 2023; 10(3): 224-252.
- 5) Sakisaka N. (2017). Clinical study of ninjin'yoeito on frailty. *Phil. Kampo*. 65, 19-21.
- 6) Sakisaka N, Mitani K, Sempuku S, et al. A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. *Front Nutr*. 2018; 5: 73.
- 7) Amitani H, Chiba S, Amitani M, et al. Impact of Ninjin'yoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic (kl/kl) mice. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 973897.
- 8) Otsuka S, Matsuzaki R, Kakimoto S, et al. Ninjin'yoeito reduces fatigue-like conditions by alleviating inflammation of the brain and skeletal muscles in aging mice. *PLoS One*. 2024; 19(5): e0303833.
- 9) Kudoh C, Arita R, Honda M, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 2016;1 6(2): 85-92.
- 10) Kawabe M, Hayashi A, Komatsu M, Inui A, Shiozaki K. Ninjin'yoeito improves anxiety behavior in neuropeptide Y deficient zebrafish. *Neuropeptides*. 2021; 87: 102136.
- 11) Kawabe M, Nishida T, Takahashi R, Inui A, Shiozaki K. Comparative study of the effects of the three kinds of Kampo-hozai: Ninjin'yoeito, Hochuekkito, and Juzentaitoh on anxious and low sociability behavior using NPY-knockout zebrafish. *Front Pharmacol*. 2023; 14: 1168229.
- 12) Rosa LV, Ardaís AP, Costa FV, et al. Different effects of caffeine on behavioral neurophenotypes of two zebrafish populations. *Pharmacol Biochem Behav*. 2018; 165: 1-8.
- 13) Ariyasiri K, Choi TI, Kim OH, Hong TI, Gerlai R, Kim CH. Pharmacological (ethanol) and mutation (sam2 KO) induced impairment of novelty preference in zebrafish quantified using a new three-chamber social choice task. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; 88: 53-65.
- 14) Boyda J, Hawkey AB, Holloway ZR, Trevisan R, Di Giulio RT, Levin ED. The organophosphate insecticide diazinon and aging: Neurobehavioral and mitochondrial effects in zebrafish exposed as embryos or during aging. *Neurotoxicol Teratol*. 2021; 87: 107011.
- 15) Aranda-Martinez P, Sayed RKA, Fernández-Martínez J, et al. Zebrafish as a Human Muscle Model for Studying Age-Dependent Sarcopenia and Frailty. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(11): 6166.
- 16) Kawabe M, Nishida T, Horita C, et al. Ninjin'yoeito improves social behavior disorder in neuropeptide Y deficient zebrafish. *Front Pharmacol*. 2022; 13: 905711.
- 17) Almaidá-Pagán PF, Lucas-Sánchez A, Tocher DR. Changes in mitochondrial membrane composition and oxidative status during rapid growth, maturation and aging in zebrafish, *Danio rerio*. *Biochim Biophys Acta*. 2014; 1841(7): 1003-1011.
- 18) Evisukova VS, Sorokin IE, Kulikov PA, Kulikov AV. Alterations in the brain serotonin system and serotonin-regulated behavior during aging in zebrafish males and females. *Behav Brain Res*. 2024; 466: 115000.
- 19) Xu J, Ke Z, Xia J, He F, Bao B. Change of body height is regulated by thyroid hormone during metamorphosis in flatfishes and zebrafish. *Gen Comp Endocrinol*. 2016; 236: 9-16.
- 20) Chen Y, Rui Y, et al. Dietary glycerol monolaurate improves bone growth through the regulation of IGF-1 in the fish model. *Food Bioscience*. 2022;50:PartB:102119. Volume 50, Part B, December 2022, 102119
- 21) Schneider H, Sulner B. Innervation of dorsal and caudal fin muscles in adult zebrafish *Danio rerio*. *J Comp Neurol*. 2006; 497(5): 702-716.
- 22) Hasumura T, Meguro S. Exercise quantity-dependent muscle hypertrophy in adult zebrafish (*Danio rerio*). *J Comp Physiol B*. 2016;186(5):603-614.
- 23) Fernández - Montero A, Caballero MJ, Torrecillas S, et al. Effect of temperature on growth performance of greater amberjack (*Seriola dumerilii* Risso 1810) juveniles. *Aquaculture research*. 2018; 49(2): 908-918.
- 24) Cueto-Escobedo J, German-Ponciano LJ, Guillén-Ruiz G, Soria-Fregozo C, Herrera-Huerta EV. Zebrafish as a Useful Tool in the Research of Natural Products With Potential Anxiolytic Effects. *Front Behav Neurosci*. 2022;15: 795285.
- 25) Yang Y, Li X, Zhang T, Xu D. RIP kinases and necroptosis in aging and aging-related diseases. *Life Med*. 2022;1 (1):2-20.
- 26) 中嶋健次. 魚病学基礎講座(錦鯉篇)(VIII) 錦鯉の構造と機能(解剖学・組織学・生理学) <その6>. *日本獣医師会雑誌*. 1976;29(9):515-519.
- 27) Suetta C, Aagaard P, Magnusson SP, et al. Muscle size, neuromuscular activation, and rapid force characteristics in elderly men and women: effects of unilateral long-term disuse due to hip-osteoarthritis. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(3): 942-948.
- 28) Farrow M, Biglands J, Tanner SF, et al. The effect of ageing on skeletal muscle as assessed by quantitative MR imaging: an association with frailty and muscle strength. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(2):291-301.
- 29) Tan M, Bhanu C, Frost R. The association between frailty and anxiety: A systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2023;38(5): e5918. doi: 10. 1002/ gps. 5918
- 30) Zia A, Pourbagher-Shahri AM, Farkhondeh T, Samarghandian S. Molecular and cellular pathways contributing to brain aging. *Behav Brain Funct*. 2021; 17(1): 6.
- 31) Dorszewska J, Adamczewska-Goncerczewicz Z. Oxidative damage to DNA, p53 gene expression and p53 protein level in the process of aging in rat brain. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004; 139(3): 227-236
- 32) Cai Y, Liu H, Song E, et al. Deficiency of telomere-associated repressor activator protein 1 precipitates cardiac aging in mice via p53/PPAR α signaling. *Theranostics*. 2021; 11(10): 4710-4727.
- 33) Sha JY, Li JH, Zhou YD, et al. The p53/p21/p16 and PI3K/Akt signaling pathways are involved in the ameliorative effects of maltol on D-galactose-induced liver and kidney aging and injury. *Phytother Res*. 2021; 35(8): 4411-4424.
- 34) Xia G, Xin N, Liu W, Yao H, Hou Y, Qi J. Inhibitory effect of Lycium barbarum polysaccharides on cell apoptosis and senescence is potentially mediated by the p53 signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2014; 9(4): 1237-1241.
- 35) Li E, Wang Y, Li Q, Li L, Wei L. Protective Effects of Sal B on Oxidative Stress-Induced Aging by Regulating the Keap1/Nrf2 Signaling Pathway in Zebrafish. *Molecules*. 2021; 26(17): 5239.
- 36) Koellhoffer EC, McCullough LD, Ritzel RM. Old Maids: Aging and Its Impact on Microglia Function. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 5; 18(4): 769.
- 37) 中村庸輝. 加齢が及ぼすミクログリアの機能変調と創薬標的としての可能性. *基礎老化研*. 2023; 47: 35-37.
- 38) Xu Y, Lin F, Liao G, Sun J, Chen W, Zhang L. Ripks and Neuroinflammation. *Mol Neurobiol*. 2024; 61(9): 6771-6787.
- 39) Perna G, Iannone G, Alciati A, Caldirola D. Are Anxiety Disorders Associated with Accelerated Aging? A Focus on Neuroprogression. *Neural Plast*. 2016;2016:8457612.
- 40) Vu AP, Lam D, Denney C, Lee KV, Plemel JR, Jackson J. Social isolation produces a sex- and brain region-specific alteration of microglia state. *Eur J Neurosci*. 2023; 57(9): 1481-1497.
- 41) Thadathil N, Nicklas EH, Mohammed S, Lewis TL Jr, Richardson A, Deepa SS. Necroptosis increases with age in the brain and contributes to age-related neuroinflammation. *Geroscience*. 2021; 43(5): 2345-2361.
- 42) Cao H, Zuo C, Huang Y, et al. Hippocampal proteomic analysis reveals activation of necroptosis and ferroptosis in a mouse model of chronic unpredictable mild stress-induced depression. *Behav Brain Res*. 2021; 407: 113261.

自然老化マウスの抑うつ様症状に対する人參養栄湯の有効性検討

クラシエ株式会社 漢方研究所 杉野原 武史、道原 成和、千葉 殖幹



はじめに

日本における高齢化の進行は著しく、2025年には65歳以上の高齢者が総人口の約30%に達すると予測されている¹⁾。このような超高齢社会においては、高齢者の身体的健康に加えて、精神・神経的健康をいかに維持するかが、個人の生活の質(QOL)の向上のみならず、それを支える医療・福祉制度の維持の観点からも極めて重要な課題となっている。

うつ病は、高齢者に高頻度で認められる気分障害の一つである。厚生労働省の統計によれば、うつ病を含む気分障害の患者数は2024年には約200万人を超え²⁾、高齢者が約3割を占める³⁾。高齢者におけるうつ症状は、しばしば記憶障害や注意力の低下といった認知機能障害を伴うことが知られており、これらの症状は、相互に影響し合いながら病態を進めてしまう悪循環がみられるため、いずれか一方の症状に対する単独の治療では十分な効果が得られにくい⁴⁾。また、うつおよび認知機能障害は、日常生活動作(Activities of Daily Living: ADL)に著しい影響を及ぼし、社会的孤立を招きやすく、社会参加の減少は心理的健康のさらなる悪化を引き起こすことが知られている^{5, 6)}。これらの理由から、高齢者の精神・神経疾患に対しては、包括的な治療戦略が求められている。

現在、高齢者のうつ病の治療には薬物療法、認知行動療法などの心理療法の他、電気けいれん療法(ECT)や反復経頭蓋磁気刺激(rTMS)療法といった物理療法などが用いられ、さらに、運動療法や高照度光療法、栄養介入などの補助的手法も有効性が報告されている⁷⁾。しかしながら、これら治療法には高齢者特有の課題により、治療の限界が指摘されている。第一に、高齢者は多剤併用(ポリファーマシー)や身体疾患を抱えていることが多く、薬物療法に伴う副作用リスクが高い。第二に、認知機能低下によって薬の服用を正しく続けられないなど、いくつかの事象によって治療介入の困難性があげられる⁷⁾。また、心理療法や物理療法に関しても、認知機能の低下があり身体的・社会的制限の多い高齢者にとっては実施が難しいという課題がある。このような背景から、副作用が少なく長期の服用性が良好で、単剤で多面的な作用を持つ漢方薬の補剤の活用が注目されている。補剤の高齢者疾患への適応は広く

報告されており、特に人參養栄湯は、近年報告が増加している。この処方、人參をはじめとした12種類の生薬で構成され、古くから虚弱体質の改善や疲労回復を目的に用いられてきたが、近年の臨床研究において、抑うつ症状の改善効果を示すことが報告されており、特に、パーキンソン病やアルツハイマー病、慢性閉塞性肺疾患(COPD)のうつ症状や不安症状など、精神・身体両面に課題を抱える患者に対して症状の改善が報告されている⁸⁻¹⁰⁾。また、認知症症状の進行抑制薬であるドネペジルとの併用により、認知機能や抑うつ症状のさらなる改善がみられたとの報告もある¹¹⁾。

基礎研究においても、人參養栄湯は中枢神経系への多様な作用が報告されており、たとえば、無気力モデルにおけるD₂受容体を介した意欲低下や食欲不振の改善効果¹²⁾、うつ病モデルでの神経新生の誘導効果¹³⁾や、アルツハイマー病モデルでの神経保護作用¹⁴⁾、パーキンソン病モデルでの α -synucleinの蓄積阻害による諸症状の抑制効果などが挙げられる¹⁵⁾。

このように人參養栄湯がうつ病をはじめとした気分障害や認知機能障害に有効であることは数多くの臨床・非臨床の基礎研究で示唆されているが、自然老化に伴って発症する抑うつ様症状や記憶障害に対する有効性については、十分な研究が行われていない。

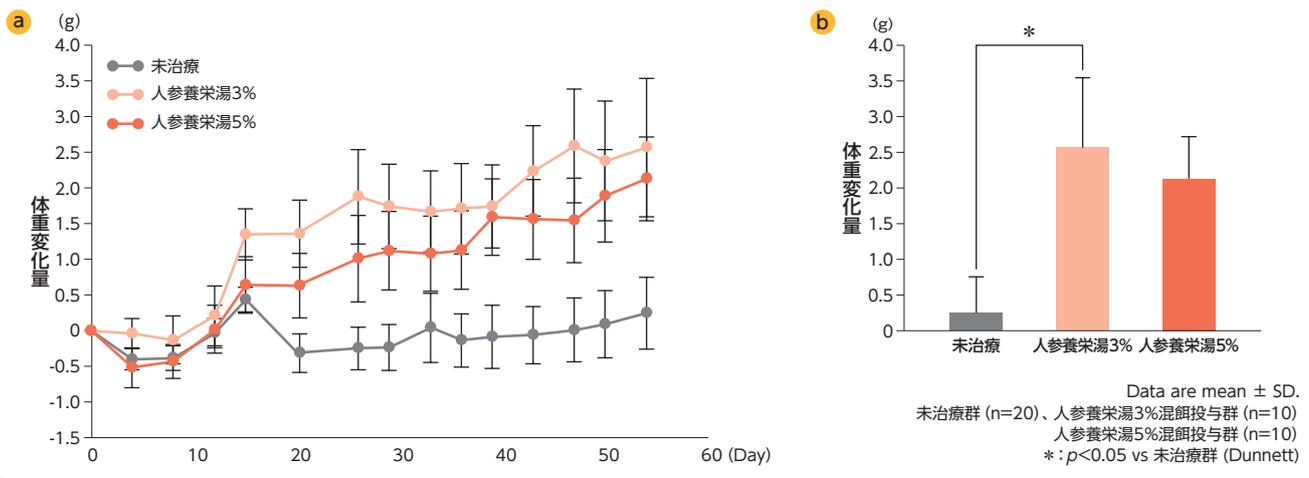
そこで本研究は、自然老化モデルマウスを用いて、加齢に伴う抑うつ様行動および認知機能障害に対する人參養栄湯の有効性を検討した。

実験方法

〈実験動物〉

75週齢のC57BL/6J雄性マウスをジャクソン・ラボラトリー・ジャパンより購入後、1週間予備飼育を行った後に実験に供した。動物は、室温 23±2℃、湿度 55±10%、8:00点灯、20:00消灯の12時間サイクルで飼育した。実験期間中、餌と水は自由に摂食させた。納入時の体重に基づき、未治療群(n=20)、人參養栄湯3%混餌投与群(n=10)および人參養栄湯5%混餌投与群(n=10)の3群に分けた。馴化後から標準試料MFまたは人參養栄湯3%混餌MFまたは人參養栄湯5%混餌MF(オリエンタル酵母工業株式会社)をそれぞれ給餌開始し、6週間摂食させた。人參養

図1 体重

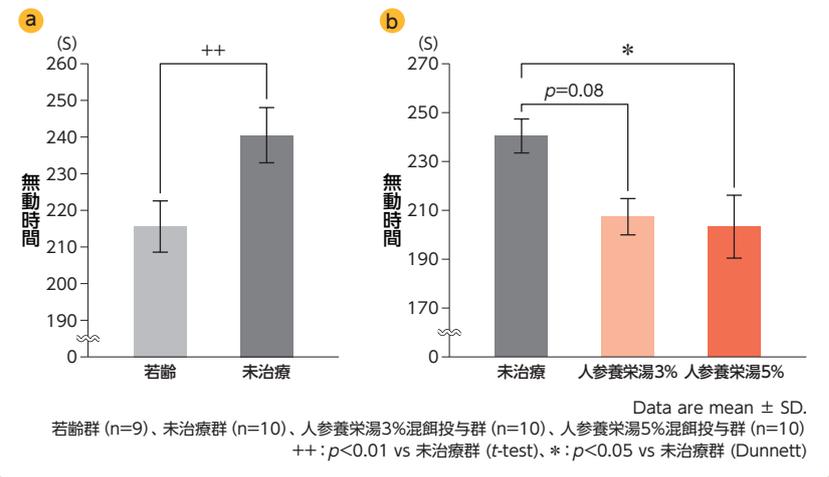


米湯エキスはクラシエ(株)にて製造した。
 体重は週2回測定をした。

図2 尾懸垂試験

〈尾懸垂試験〉

マウスの尾の先端部に幅3cmの粘着テープで、糸の他端を机面から高さ50cmの位置に固定し、下向きに懸垂させ、マウスの動きを6分間観察した。マウスの行動はビデオカメラで記録した。解析は実験開始1分以降のマウスが手足や上体を動かさずに静止している時間(以下、無動時間)を測定した。82週齢時に実験を行い、若齢群として2ヵ月齢のマウスを納入し、順化後実験に供した。



〈Y字迷路試験〉

Y字迷路装置を用いて、8分間マウスの行動解析を行った。自然交替率を記憶能力の指標として用いた(計算式: 自然交替率=正解数/(総侵入回数-1)×100)。82週齢時に実験を行い、若齢群として2ヵ月齢のマウスを納入し、実験に供した。

〈自然老化マウスの抑うつ様行動に対する人參養米湯の影響〉

マウスの抑うつ様行動を評価するにあたり尾懸垂試験を実施した。若齢群と比較して未治療群は有意に無動時間が延長し(図2a)、この時人參養米湯3%混餌投与群はこの延長を抑制する傾向を示し、人參養米湯5%混餌投与群はこの延長を有意に抑制した(図2b)。

試験結果

〈自然老化マウスの体重変化量に対する人參養米湯の影響〉

75週齢からの試験期間におけるマウスの体重変化量を測定した。試験開始から15日目以降、未治療群は体重の大きな変化を認めず、一時的に低下傾向も示した。一方で、人參養米湯混餌投与群はいずれも順調に体重を増加させた(図1a)。剖検直前の82週齢時の体重変化量を各群で比較したところ、人參養米湯3%混餌投与群は未治療群と比較して有意に体重が増加したことを確認した(図1b)。

〈自然老化マウスの記憶能力に対する人參養米湯の影響〉

マウスの記憶能力を評価するにあたりY字迷路試験を実施した。若齢群と比較して未治療群は有意に記憶能力が低下しており(図3a: 次頁参照)、この時人參養米湯混餌投与群は3%・5%いずれもこの低下を有意に抑制した(図3b: 次頁参照)。また、この時の侵入回数に関して図4: 次頁参照に示した。若齢群と比較して未治療群は有意に侵入回数が減少しており(図4a: 次頁参照)、この時人參養米湯5%混餌投与群は有意に侵入回数の減少を抑制した(図4b: 次頁参照)。

図3 Y-maze : 記憶力

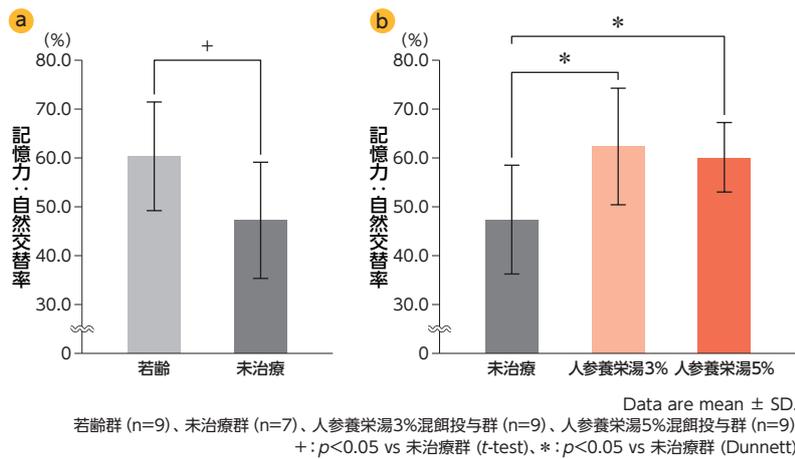
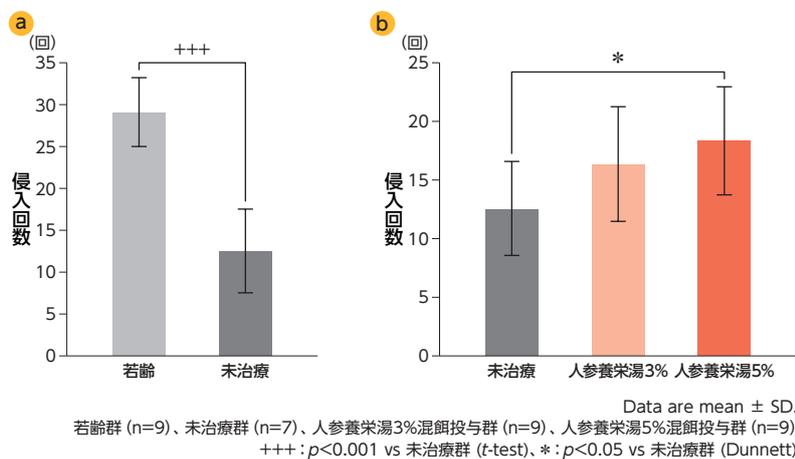


図4 Y-maze : 活動量



考察とまとめ

本研究では自然老化マウスにおいて、人參養栄湯を経口投与することで、加齢に伴う体重減少、抑うつ様行動ならびに記憶能力低下の進行が有意に抑制された。

老年期のうつ病は、超高齢社会を迎えている今日、喫緊の課題の一つである。本研究では自然老化モデルにおいて尾懸垂試験により抑うつ様行動が確認され、人參養栄湯投与群では改善を認めた。人參養栄湯の抑うつ症状・抑うつ様症状への有効性に関しては、様々な疾患において臨床・非臨床の試験報告がされている^{16, 17)}。コルチコステロン誘発性うつ病モデルを用いた先行文献では、人參養栄湯が本研究と同様に尾懸垂試験による抑うつ様行動を改善し、これは扁桃体におけるノルアドレナリンレベルの上昇と関連することが報告されている¹⁷⁾。高齢者では、中枢ノルアドレナリン系の機能低下が精神疾患のリスク因子であることが指摘されており¹⁸⁾、人參養栄湯が中枢ノルアドレナリン系に対する調節作用により加齢性抑うつ様症状を

抑えた可能性が考えられる。

さらにリポ多糖類(LPS)誘導性うつ病モデルを用いた研究では、海馬歯状回におけるミクログリア活性化を抑制したことが示されている¹⁹⁾。うつ病患者の海馬においては、グリア細胞の異常が示唆されており²⁰⁾、非臨床においても、海馬におけるグリア細胞の活性化がうつ様行動に関与することが示されている^{21, 22)}。また人參養栄湯の構成生薬である遠志や人參にはグリア細胞の活性化を抑制するとの報告があり²³⁻²⁵⁾、これらの生薬が老化に伴い亢進・活性化したグリア細胞が引き起こす神経炎症を抑制することで、神経保護作用を発揮した可能性が考えられる。

本研究では自然老化マウスの人參養栄湯による有意な体重増加が観察された。高齢者におけるうつ病は、しばしば食欲不振や体重減少を伴うことが報告されており^{26, 27)}、これらの身体症状は精神症状の一部として現れることが多い。以前の報告では、人參養栄湯の投与は老化に伴う体温の低下抑制および自発運動量の改善も認められることが多く²⁸⁾、エネルギー消費は亢進する傾向にあり、一方で

食欲は改善されることが知られている^{29, 30)}。したがって、人參養栄湯の投与によって体重の増加が認められたことは、うつ様症状の食欲不振の改善または進行抑制に寄与していることが示唆された。

認知機能障害・記憶障害も高齢者が罹患する疾病の一つであり、アルツハイマー病をはじめとした神経変性疾患は、高齢者の認知症の最も一般的な原因の一つと言われている³¹⁾。本研究ではY字迷路試験にて、自然老化モデルの記憶能力の低下を確認し、人參養栄湯投与群でその改善を認めた。先行研究では、脳虚血および β アミロイド誘導性認知症モデルそれぞれにおいて、人參養栄湯投与群が記憶能力の改善を示し、海馬および前頭皮質における Ca^{2+} /カルモジュリン依存性プロテインキナーゼII (CaMK II)の活性を促進したことが報告されている³²⁾。CaMK IIはN-メチル-D-アスパラギン酸(NMDA)受容体を介した Ca^{2+} 流入によって活性化する因子で、その活性は記憶形成において中心的な役割を果たしている³³⁾。したがって、本研究でもCaMK II経路を介した記憶能力の改善作用が関与し

ている可能性も考えられる。

今回、認知機能の評価に用いたY字迷路試験は、短期記憶の測定だけではなく、総侵入回数が、探索意欲や自発的交替行動(自発行動量)を表しているとも解釈されている。試験では、侵入回数の低下が加齢によって確認されたが、人参養栄湯投与により改善が認められた。フレイルは、加齢に伴う身体的な衰えだけでなく、精神的な脆弱性の亢進なども含む多面的な概念である。人参養栄湯は臨床において高齢者の筋量³⁴⁾および握力低下の改善³⁵⁾、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者のフレイル症状の改善³⁶⁾およびアルツハイマー病患者の食欲および意欲の減退を改善し、MMSEスコアの改善³⁷⁾など、フレイル全般に対して有効性が報告されている。これらの報告からも、人参養栄湯が老化に伴

う身体的・精神的両面にわたる全身症状の改善を促す可能性を示唆しており、本研究におけるこれらの行動指標の改善も、その点が寄与していると考えられる。

高齢者におけるうつ病や認知機能障害は、病因が複雑で完全に治癒することが難しい疾患である。一方で、高齢者のうつを含む精神疾患や認知症の患者数は飛躍的に増加していると報告されている。その結果、高齢者の生活や治療を支える人材面や費用の面でも、医療福祉制度の維持が難しくなると推定される。人参養栄湯は、老化に伴う要介護や入院への境界域にあるフレイル患者の多様な症状を広くカバーするため、これらの問題への寄与が期待される。今後さらなる検討を進め、高齢者の精神・神経疾患に対する人参養栄湯の効果機序の解明を進めていく予定である。

【参考文献】

- 1)内閣府. (2024). 令和6年版高齢社会白書(全体版). https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2024/zenbun/06pdf_index.html
- 2)厚生労働省. (2024). 精神保健医療福祉の現状等について. <https://www.mhlw.go.jp/content/12205250/001255285.pdf>
- 3)平成30年 厚生労働白書. 障害や病気を有する者などの現状と取組み <https://www.mhlw.go.jp/wp/hakusyo/kousei/18/di/1-01.pdf>
- 4)島田 裕之. ほか: 高齢者におけるうつ症状と認知機能. 理学療法学Supplement, 2013 巻, Vol.41 Suppl. No.2, 2014
- 5)渡部雄太. ほか: 軽度認知障害高齢者に対する人間作業モデルの3ヵ月間介入の効果と認知機能改善に関する構成概念の検討. 作業療法 44: 94-100, 2025
- 6)日本心身医学会. 不安・抑うつ・認知機能に関するパネルディスカッション報告. 心身医学 50: 539-540, 2010
- 7)日本うつ病学会. (2023). 高齢者のうつ病治療ガイドライン. https://www.secretariat.ne.jp/jmsd/iinkai/katsudou/data/guideline_20230901.pdf
- 8)寺山靖夫. 脳神経内科領域でのフレイル患者に対する人参養栄湯の影響. phil漢方 95: 10-13, 2023
- 9)Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017
- 10)Hirai K, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin'yoeito Therapy: A Case Report. Front Nutr. 2018 Sep 4:5:71.
- 11)Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. Psychogeriatrics 16: 85-92, 2015
- 12)山田ひろ. ほか: 人参養栄湯はドパミンD2受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに集作り行動を改善する. 薬理と治療 46: 207-216, 2018
- 13)Murata K, et al.: Ninjin'yoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. Front Pharmacol 26:9: 1216, 2018
- 14)工藤千秋. ほか: アルツハイマー病における漢方薬人参養栄湯の作用機序-「Aβオリゴマー仮説」から「ミエリン仮説」へ-. 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015
- 15)杉野原武史. ほか: パーキンソン病の諸症状に対する人参養栄湯の有効性検討. 医学と薬学 81: 411-421, 2024
- 16)網谷真理恵: 不安抑うつ状態に対し、人参養栄湯が効果的であった一例. phil漢方 86: 8-9, 2021
- 17)Tsutsumi S, et al.: Ninjin'yoeito exerts an antidepressant-like effect by enhancing the central noradrenergic system. Traditional & Kampo Medicine 9: 25-31, 2022
- 18)山本健一. ほか: 中枢ノルアドレナリン系の精神医学的意義. 精神神経学雑誌 111: 741-761, 2009
- 19)Muhammad Alim JAYA, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on Lipopolysaccharide-Induced Depressive-Like Behavior and Glial Activation in the Hippocampus. Shimane Journal of Medical Science 39:1: 1-13, 2022.
- 20)Czéh Boldizsár, et al.: Nagy Szilvia A: Clinical Findings Documenting Cellular and Molecular Abnormalities of Glia in Depressive Disorders. Frontiers in Molecular Neuroscience. vol 11, 2018.
- 21)Aracchi R, et al.: Gunn rats with glial activation in the hippocampus show prolonged immobility time in the forced swimming test and tail suspension test. Brain and Behavior vol 8 Issue 8, 2018
- 22)Wang, YL, et al.: Microglial activation mediates chronic mild stress-induced depressive- and anxiety-like behavior in adult rats. J Neuroinflammation 15, 21, 2018
- 23)Myung-Hee Cheong, et al.: Anti-inflammatory effects of Polygala tenuifolia root through inhibition of NF-κB activation in lipopolysaccharide-induced BV2 microglial cells. Journal of Ethnopharmacology, 137: 1402-1408, 2011
- 24)Kumar, A, et al.: Microglial inhibitory effect of ginseng ameliorates cognitive deficits and neuroinflammation following traumatic head injury in rats. Inflammopharmacol 22: 155-167, 2014
- 25)Park SM, Choi MS, Sohn NW, Shin JW. Ginsenoside Rg3 attenuates microglia activation following systemic lipopolysaccharide treatment in mice. Biol Pharm Bull. 35: 1546-1552, 2012.
- 26)武田雅俊: 高齢者のうつ病 日本老年医学会雑誌 47: 399-404, 2010
- 27)錦野歩. 老年期のうつ病・抑うつ状態. 心身医学 60: 304-309, 2020
- 28)Yosuke Matsubara, Ryota Imai, Shinji Miyazaki, et al: Ninjin'yoeito ameliorates behavioral declines in aged C57BL/6J mice. Proceedings for The 94th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society.
- 29)大塚草太郎. ほか: 「外科代謝栄養に役立つ漢方薬の科学的根拠」フレイル:人参養栄湯. 外科と代謝・栄養 59: 43-47 59, 2025
- 30)高橋輝雄: 認知症患者の食欲低下に人参養栄湯が有用であった4症例. phil漢方 78: 14-15, 2019
- 31)Alzheimer's Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimer's & Dementia, Vol 11, Issue 3, 2015.
- 32)Nagao M, et al.: The Effects of Ninjin'yoeito on Impaired Spatial Memory and Prefrontal Cortical Synaptic Plasticity through α-Amino-3-hydroxy-5-4-isoxazole Propionic Acid Receptor Subunit in a Rat Model with Cerebral Ischemia and β-Amyloid Injection. Evid Based Complement Alternat Med. 2023 Sep 30: 2023.
- 33)Yamagata Y, et al.: Kinase-dead knock-in mouse reveals an essential role of kinase activity of Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase IIalpha in dendritic spine enlargement, long-term potentiation, and learning. J Neurosci. 2009 Jun 10;29(23):7607-18. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0707-09.2009
- 34)Morinaga A, et al.: Good Rehabilitation Outcomes and Improved Nutritional Status After Treatment With the Japanese Herbal Medicine Ninjin'yoeito in an Elderly Patient With Hip Fracture and Sarcopenia: A Case Report. Front Nutr. 7: 85, 2020
- 35)Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front Nutr. 5: 73, 2018.
- 36)Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 37)Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017.

Kracie



日本標準商品分類番号 875200

漢方製剤 ニンジンヨウエイトウ 薬価基準収載
クラシエ 人参養栄湯 エキス細粒

KB-108 ・ EK-108



クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先]

〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20
医薬学術統括部 Tel 03 (5446) 3352 Fax 03 (5446) 3371

医療用医薬品ウェブサイト「漢・方・優・美」 www.kampoyubi.jp

■「効能又は効果」、「用法及び用量」、「注意事項等情報」等については電子添文をご参照ください