

特別対談

COPD患者の心と体を 元気にする人參養栄湯

COPDの治療に人參養栄湯を 活用する考え方と方法

漢方臨床レポート

- 人參養栄湯にて有害事象を制御し、
有効な化学療法を継続することができた肺癌の2例
- 認知症・老年期精神病のアパシーおよび
食思不振に対する人參養栄湯の有用性
- めまいと頭痛に対する五苓散の有用性
－対照的な体格の2症例からの考察－
- フラッシュバックと神田橋処方
- 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) に対する
抑肝散加陳皮半夏の効果



特別対談

COPD患者の心と体を元気にする人参養栄湯 COPDの治療に人参養栄湯を活用する考え方と方法 … 3

東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器内科学分野 杉浦 久敏
医療法人秀嶺会 東濃中央クリニック 大林 浩幸

漢方臨床レポート

人参養栄湯にて有害事象を制御し、 有効な化学療法を継続することができた肺癌の2例 … 9

中濃厚生病院 呼吸器内科、岐阜大学医学部附属病院 呼吸器内科 乾 俊哉

認知症・老年期精神病のアパシーおよび 食思不振に対する人参養栄湯の有用性 … 12

医療法人社団 澄鈴会 真面神経サナトリウム、大阪大学大学院医学系研究科 田上 真次

めまいと頭痛に対する五苓散の有用性 —対照的な体格の2症例からの考察— … 17

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター 吉野 鉄大

フラッシュバックと神田橋処方 … 20

千葉メンタルクリニック 半田 聡

持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)に対する 抑肝散加陳皮半夏の効果 … 22

1) 赤坂虎の門クリニック 耳鼻咽喉科 2) お茶の水頭痛めまいクリニック
熊川 孝三^{1, 2)}、片桐 真樹子²⁾、片桐 彰久²⁾

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ^⑪

知っておきたい柴胡加竜骨牡蛎湯の基本と臨床のポイント … 25

熊本赤十字病院 総合内科／内分泌代謝科 加島 雅之

BASIC RESEARCH

気腫性病変モデルマウスの肺気腫および 肺老化に対する人参養栄湯の作用 (2) … 29

クラシエ株式会社 漢方研究所 下山 泰輝、嶋田 裕己、道原 成和、千葉 殖幹

(2025年10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

COPD患者の心と体を 元気にする人參養栄湯

COPDの治療に人參養栄湯を 活用する考え方と方法

東北大学大学院医学系研究科
内科病態学講座
呼吸器内科学分野 教授
杉浦 久敏 先生

医療法人秀嶺会
東濃中央クリニック 院長
大林 浩幸 先生

慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD) は、閉塞性換気障害を呈する代表的な呼吸器疾患であり、推定有病率の高さから「肺の生活習慣病」とも称されている。さらに、多くの合併症・併存症を伴うため、それらへの対応の重要性も指摘されている。本対談では、2022年に改訂された「COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]」(以下、ガイドライン) の編集に尽力された東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座呼吸器内科学分野 教授の杉浦久敏先生と、COPDの啓発、COPDの併存症の対応など幅広く情報発信をされている医療法人秀嶺会 東濃中央クリニック 院長の大林浩幸先生のお二人の呼吸器領域のエキスパートに、COPDの併存症の一つであるフレイルへの対応と人參養栄湯の有用性を中心にご討論いただいた。

I

COPD診療の現状と 課題について

COPD診療における課題 –COPDの認知度の低さ–

杉浦 COPDは長期間の喫煙に起因する難治性気道疾患であり、推計される潜在患者数は500万人を超え、死亡者数も年間約16,000人と多いことから、その対応は喫緊の課題です¹⁾。

大林 ご指摘いただいたようにCOPDは呼吸器専門医に特化した疾患ではなく、今やプライマリ・ケア領域で診療されるべきCommon Diseaseであると言えます。COPDの診断と適切な治療については、杉浦先生がご尽力された

ガイドライン²⁾が非常に参考になります。

杉浦 2022年に改定された現在のガイドラインは、COPDに関する新たな知見が網羅された最新版として公表しております。中でもClinical Question(CQ)を設けることで、呼吸器非専門の先生や医療関係者、さらにはCOPD患者さんなど幅広い読者を対象に、臨床上の重要課題を最新のエビデンスに基づいて解説しています。

大林 ガイドライン治療を普及させることは非常に重要です。一方で、COPDの診療にはまだいくつもの課題があると思います。その一つが疾患の認知度の低さです。残念ながら、COPDの認知度はわずか32.7%と報告されています³⁾。COPDが疾患としての市民権を得ているとは言い難い状況にあることが統計結果にも現れています。

**大林 浩幸 先生**

1990年 名古屋大学医学部 卒業(医学博士)
名城病院、一宮市民病院、
名大病院勤務を経て
1998年 昭和病院(現 東濃厚生病院) 内科
2005年 同 アレルギー呼吸器科部長、
名大医学部客員研究員、非常勤講師
昭和大学 医学部
呼吸器・アレルギー内科 兼任講師
2011年 医療法人秀嶺会
東濃中央クリニック 院長
藤田医科大学 医学部 客員教授

杉浦 『健康日本21(第二次)』ではCOPDの認知度を8割まで引き上げることを目標に掲げておりましたが、実際には3割強という結果でした⁴⁾。

COPD診療における課題 –COPDの診断率の低さ–

杉浦 もう一つの課題は、COPDの診断率の低さです。COPDの推計患者数に対し、COPDと診断されている方は約38万人と報告されています¹⁾。COPDの診断には呼吸機能検査が必須であり、それが診断のハードルの高さに繋がっていると思います。また、呼吸器非専門の先生方の中には、COPDを肺気腫や慢性気管支炎という病名で認識されている方がいらっしゃることもCOPDの診断率の低さに繋がっていると思います。

大林 私は長年、岐阜県医師会でCOPDの啓発活動に関わっていますが、COPDを難しい疾患と捉えている先生が多くいらっしゃいます。そこで、COPD死亡者数の減少を目的に「COPDストップ作戦」を行い、その一環としてスパイロメーター未設置の施設を対象にスパイロメーターを無料で貸し出す普及活動(スパイロキャラバン)を行いました。他疾患で医療機関を受診している40歳以上の喫煙者や喫煙歴がある患者さんを対象に、呼吸機能検査を無料で行い、気流閉塞の有無を調査したところ、32.0%に気流閉塞を認め、その中に本当のCOPDが隠れています⁵⁾。この結果を受け、これら“隠れCOPD”患者さんを拾い上げるために、COPD集団スクリーニング質問票(COPD-PS)などを活用して、一定点数以上であれば近隣の呼吸器専門医にご紹介いただくことや、啓発のチラシを配布するなどの活動を行い、これまで成果を得ています。

杉浦 COPDの潜在患者さんを如何に拾い上げるかという課題については、40歳以上で喫煙歴のある方全員にCOPD-PSなどの質問票を用いることも良いと思います

し、風邪が長引くという方で喫煙歴があればCOPDの軽い増悪期と捉えて疑うことも重要だと思います。また、問診で坂道や階段での歩行時の息切れの有無を確認することも診断の一助になります。

大林 プライマリ・ケア領域の先生方からの紹介患者さんの中には、すでに中等度以上のCOPDにまで進んでいる方も少なくありません。喫煙中や喫煙歴のある患者さんで、フレイル状態が進んでいないかを注意し、それを契機にCOPDを疑う診方もあると思います。

COPD診療における課題 –COPDの併存症–

杉浦 COPDは肺疾患であると同時に多種多様な全身性併存症の存在が指摘されています。主な疾患には心血管系疾患、糖尿病、消化器疾患、貧血、睡眠時無呼吸症候群や、大林先生にご指摘いただいたフレイルおよびサルコペニアなど、非常に数多くの併存症があることが報告されています⁶⁾。また、COPDの全身併存症として重要でありながら、見逃しがちな疾患に骨粗鬆症が挙げられます。

大林 COPDの患者さんは実際に併存症が多く、すでに複数の医療機関を定期受診されている方も多くいらっしゃいます。その結果として、ポリファーマシー状態になる方も少なくないです。

ところがここで問題となることは、高血圧や糖尿病、胃腸疾患などのいわゆるCommon Diseaseは治療されているのですが、フレイルやサルコペニア、そして杉浦先生がご指摘された骨粗鬆症が治療すべき併存症として、抜け落ちていることが多いです。明らかに骨粗鬆症があるにもかかわらず、未診断・未治療のままの患者さんが多いことも強調したいと思います。

杉浦 COPD患者さんは、併存症数が多いほど生命予後が不良になることが報告されています⁷⁾。

ガイドラインではCOPDの「管理目標」の項目で、I. 現状の改善、II. 将来リスクの低減の2項目を掲げていますが、将来リスクの低減の②は「疾患進行の抑制および健康寿命の延長」と改定され、さらに注釈には「現状および将来リスクに影響を及ぼす全身併存症および肺合併症の診断・評価・治療と発症の抑制も並行する」と記しています。このように併存症の治療・管理の重要性を謳っています。

Ⅱ**COPDの併存症としてのフレイルへの介入を考える**

大林 COPDの診療において見逃されやすい併存症にフレイルが挙げられます。フレイルは「身体的フレイル」「精神的・心理的フレイル」「社会的フレイル」が三つ巴で進行します。喫煙中や喫煙歴のある40歳以上の患者さんで、急激な体力

の低下や精神心理的・社会的な要素の悪化も認めた場合、単に加齢現象と捉えるのではなく、COPDを発見するきっかけになります。しかし、実際に労作時息切れなどで呼吸器専門医に紹介される患者さんの多くは、すでにフレイルかプレフレイル状態であると言っても過言ではありません。

杉浦 COPD患者さんのプレフレイルの併存率は56%、フレイルは19%と報告されており⁸⁾、COPDの併存症としてのフレイルの重要性が示唆されています。

COPDの治療が重要なことはもちろんですが、フレイルに対する適切な治療も必要です。フレイルの患者さんは、苦しいから動けない、動けないから余計に苦しくなるという悪循環に陥っています。ガイドラインに則ったCOPDに対する適切な治療で患者さんの症状を軽減して動ける状態を作ることが、患者さんを良好な状態に導くための基本だと思います。

大林 COPD患者さんのフレイルの悪循環を断ち切るために、吸入薬を軸とした薬物療法に加え、非薬物療法としての呼吸リハビリテーション、栄養療法の重要性も確証されています。非薬物療法はCOPDの全病期にわたる実施が求められますが、現実的には適切な治療を長期間継続できる施設は限られている実態があります。これらの治療をいかに継続するかもわれわれの課題です。

杉浦 たとえば呼吸リハビリテーションは継続することが重要な治療法なので、患者さんを如何にセルフマネジメントできるように導くかという教育も必要ですね。

さらにガイドラインには、「身体活動性の向上と維持」の重要性が謳われています。身体活動性はCOPD患者さんの予後を示す最も重要な指標といわれていることを考えると^{2, 9)}、身体活動性を如何に維持していくか、すなわち歩くというような比較的低強度の運動が極めて重要です。身体活動性を維持するために、もう一つ重要なことは生活習慣に変化をもたらす行動変容です。患者さんに歩くことの重要性などをお伝えすることが行動変容の動機づけにもなり、さらに疾患管理において非常に重要となります。



杉浦 久敏 先生

1993年 東北大学医学部 卒業
1993年 岩手県立胆沢病院 内科
2000年 東北大学 医学部内科学第一講座 医員
2000年 国立病院機構仙台病院 呼吸器内科
2004年 University of Nebraska Medical Center, Visiting scientist
2006年 和歌山県立医科大学 第三内科 助手 (2006年 同講師)
2013年 東北大学病院 呼吸器内科学分野 講師 (2015年 同准教授)
2020年 東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器内科学分野 教授

大林 おっしゃるとおりです。日常生活での行動変容は重要ですが、継続性が非常に難しく、どのように患者さんのモチベーションを高め、それを維持するか、その取り組み方は従来から私の大きな課題でもあります。患者さん目線から単純に考えると、まずはお腹がすくこと、そして気分的に明るくなることが大事であり、そうすれば患者さんは動くようになります。従来は単に言葉で説明するしか手段がありませんでした。しかし、新たな視点として私が着目したのが人參養栄湯です。

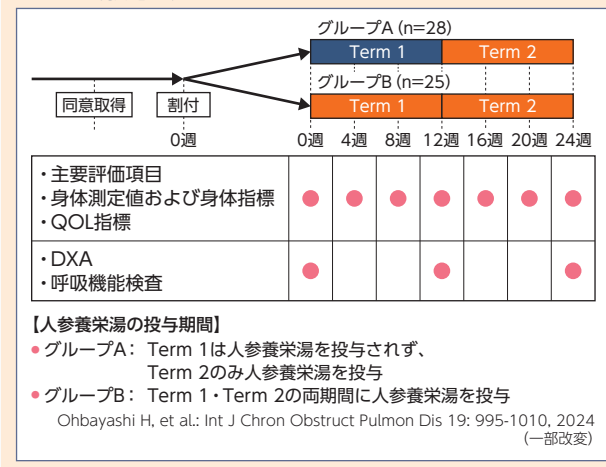
Ⅲ

治療の継続を後押ししてくれる 人參養栄湯の臨床効果¹⁰⁾

杉浦 大林先生は、フレイルを併存しているCOPD患者さんの治療に漢方薬を応用され、その成果を報告されていますね。ご研究の成果をご紹介ください。

大林 呼吸リハビリテーションなどの非薬物療法は患者さんに継続していただくことが重要ですが難しく、それを後押ししてくれる薬物療法が無いか探してきました。その結果、気血双補薬の漢方薬である人參養栄湯に着目しました。人參養栄湯は呼吸リハビリテーションの継続を後押しするのみならず、単独でもその効果が得られる可能性があります。

図1 試験方法



試験方法

対象は病期分類Ⅱ期以上のCOPDで疲労倦怠を有する患者さんです。最初の12週間は人參養栄湯を服用せずに12週後から人參養栄湯を12週間服用したグループA(28例)と、24週間継続して人參養栄湯を服用したグループB(25例)に分けて検討しました。(図1)

試験結果 - 主要評価項目 -

主要評価項目の疲労倦怠感、グループBではどの観察時期においても有意な改善を認めました。歩行速度は両群間に統計学的有意差はないですが、グループBで向上しました(図2A-B)。さらに、膝伸展脚力は右足・左足とも、グループAと比較し、グループBで12週後に有意な改善を認めました(図2C-D)。

試験結果 - 副次評価項目 -

COPDアセスメントテスト(CAT)は、グループBで12週後に、Modified Medical Research Council Dyspnea Scale(mMRC)は、グループBで8週後、12週後に有意な改善を認めました。栄養に関するSimplified Nutritional

Appetite Questionnaire(SNAQ)は8週後、12週後に有意差がありました。また、HADS(不安)は8週後、12週後、HADS(抑うつ)はいずれの観察時期においても有意差が認められました(図3)。

試験結果 - 群内比較、SMI、呼吸機能検査 -

本試験ではさらに、群内比較によって人参養栄湯の効果を検証しています。

その結果、膝伸展脚力(左足・右足)はグループBでは服用4週後以降のすべての観察時期において服用前に比して有意な改善が認められました。つまり、人参養栄湯の服用によって歩く力が増してくる可能性が示され、実際に6分間歩行距離、歩行速度ともに改善しました。また、サルコペニア群と非サルコペニア群に分けて検討したと

図2 主要評価項目 (群間比較)

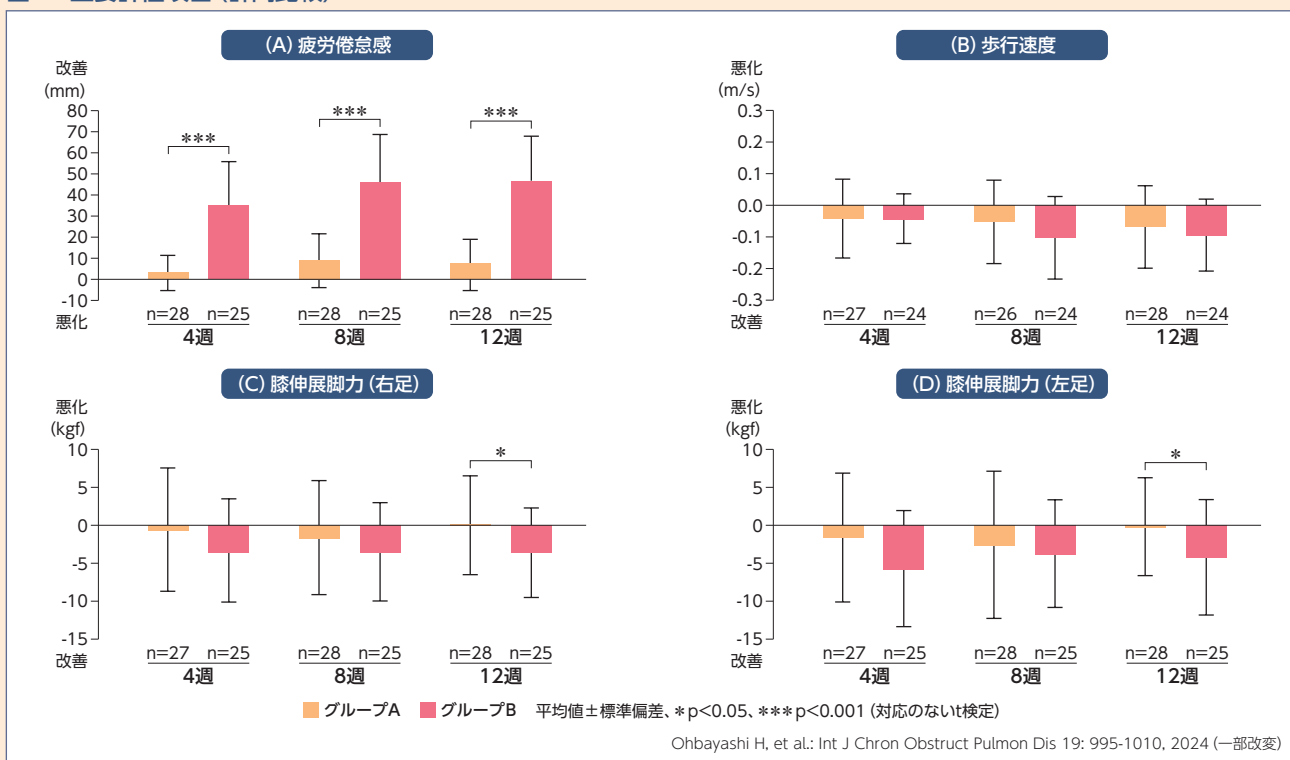
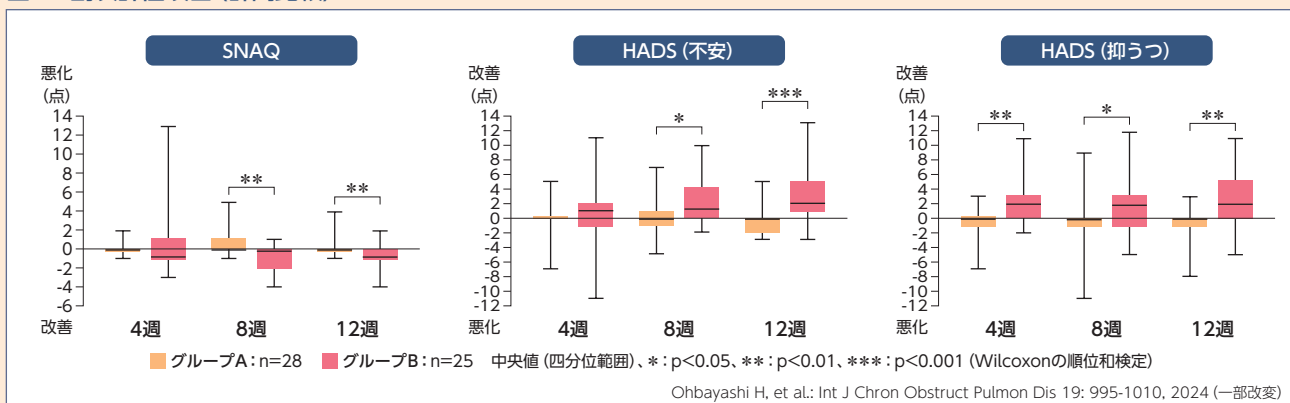


図3 副次評価項目 (群間比較)



ころ、いずれの群でも人參養栄湯の服用によって歩行距離が延伸し、歩行速度も向上しました。

さらに、筋肉量を評価する骨格筋量指数(SMI)は、グループBでは非サルコペニア群・サルコペニア群のいずれも12週間後に有意な改善を認めています(図4)。

本試験では呼吸機能も評価しましたが、グループBで12週間後に%FEV1.0、%VC、%FVCが有意に改善しました(図5)。

日常診療において、人參養栄湯を服用している患者さんの多くは、疲労倦怠感が早期に改善することで気分がとて

も明るくなり、顔色も良くなることを経験しています。本試験においても人參養栄湯を服用することで患者さんの抑うつ感や不安の改善から食欲が増進し、身体活動性が向上して日常生活をスムーズに過ごせるようになり、歩行距離は延伸し筋力もアップします。その結果、パワーが湧いて患者さんの呼吸機能の改善につながり、吸入療法、さらには呼吸リハビリテーションをサポートできる可能性が示されました。

図4 骨格筋量指数 (SMI) (群内比較)

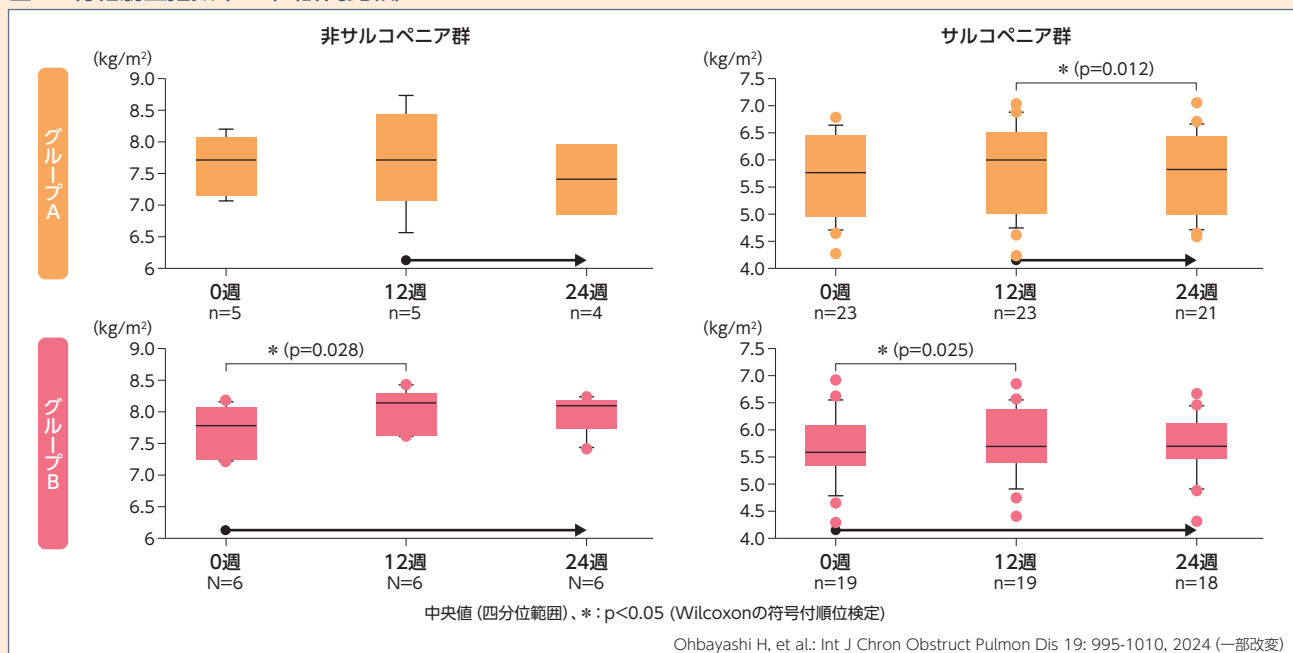
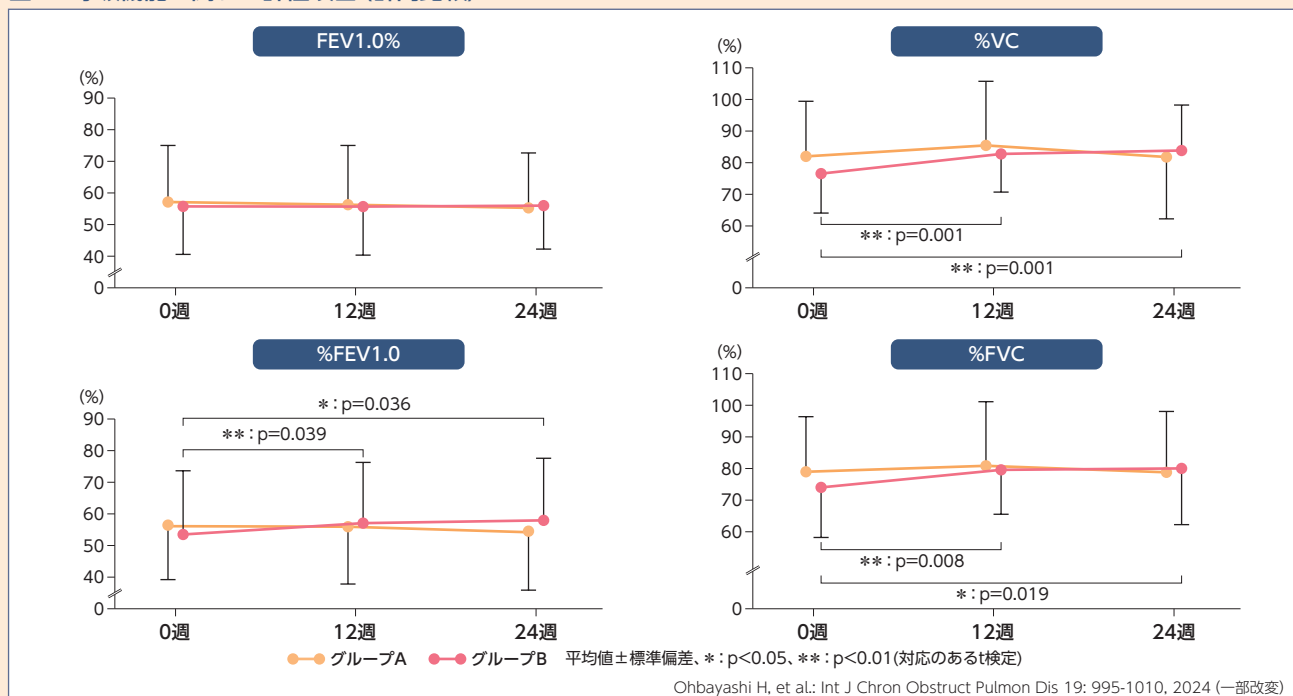


図5 呼吸機能に関する評価項目 (群内比較)



IV

人參養榮湯をCOPDの診療に適切に応用する

杉浦 非常に素晴らしい研究結果だと思います。昭和医科大学の相良博典先生のグループも同様の報告をされています¹¹⁾。2つのstudyから同様の結果が得られたことは、COPD診療における人參養榮湯の位置づけを考える上でエビデンスレベルの向上にもつながると思います。

人參養榮湯の作用機序について、先生はどのようにお考えですか。

大林 COPDモデルマウスを用いた検討で、人參養榮湯は骨格筋量の減少を回復したことが報告されています¹²⁾。人參養榮湯の投与によって筋肉中のPGC-1 α 発現を有意に抑制し、赤筋(遅筋)の増加による筋肉組成の改善がみられたと報告されています。われわれの検討結果は、基礎試験の報告を臨床的に反映しているものと思います。

杉浦 人參養榮湯の服用を開始してからどれくらいの期間で効果が現れますか。

大林 2週間後には疲労倦怠感などの症状改善がみえてきます。具体的には、診察室に入られる際の表情が良くなっていることや、足取りがしっかりしてくるという印象があります。そのような患者さんは、その後も服用を継続されることで食欲がさらに増し、日常生活動作もより楽になってきます。やがて筋肉量が増え、サルコペニアの状態から徐々に脱してきます。3ヵ月後から、呼吸機能が改善してくる患者さんも見られるようになってきます。

杉浦 先生は人參養榮湯をどのようなCOPDの患者さんに使用されますか。

大林 私は、COPDのほぼすべての患者さんに人參養榮湯をお勧めしています。

I期・II期の患者さんには、最初から吸入薬による治療ではなく、まず禁煙と身体活動性の向上が目指すべき方向と考えます。リハビリの意味を込め、日常に運動習慣を取り入れ、栄養療法を意識した食生活の指導をし、その際の補助的な役割として人參養榮湯を用いるのは良い方法と考えます。今後、COPDの啓発が進む中で非専門の先生方がCOPDの患者さんを診られる機会がより増えていくと思われますが、I期・II期の患者さんにも人參養榮湯が役に立つと考えます。

III期・IV期の患者さんでは吸入療法に併用して、呼吸リハビリテーション・栄養療法の継続が重要です。しかし、少し動く疲れやすい、十分食べられないので力が出ないなど、様々な理由で治療を継続しない方が多く、呼吸リハビリテーションを行っていてもマンネリ化し、意欲が出てこなくなる方もいます。その際に、人參養榮湯は非常に効果があります。疲労倦怠感が改善し、食欲も増進し、気持ちも前向きになり、呼吸リハビリテーションの継続を下支

える役割を果たします。

杉浦 人參養榮湯の長期的な効果については検証されていますか。

大林 年単位で継続服用されている患者さんでは、明らかに歩行速度も改善していますし、冬場に増悪される方が減る、HOT(Home Oxygen Therapy: 在宅酸素療法)の導入を遅らせることができる、というように良好な状態が維持できている患者さんが多くいらっしゃるという印象があります。今後、臨床試験で人參養榮湯の長期投与の効果も是非、検討したいと思っています。

V

人參養榮湯はCOPDに限らず幅広く臨床応用が可能

杉浦 先生が漢方薬の中でも人參養榮湯を選択する理由を教えてください。

大林 人參養榮湯は氣と血を補うだけでなく、止咳・化痰作用を有する五味子・陳皮が配合されていることに加え、安神作用を有する遠志が配合され、メンタル面にも良い効果が見られる漢方薬です。それが、呼吸器系の消耗性疾患に使用したいと考えるプラスアルファのポイントとなっています。

杉浦 私は、人參養榮湯はCOPDに限らず、広く呼吸器疾患に応用できると考えています。具体的には難治性の感染症や肺癌、間質性肺炎などの消耗性疾患が挙げられると思います。また、呼吸器用薬や呼吸リハビリテーション、栄養療法と併用することによって、その効果がより顕著になるという報告もあります。呼吸器領域において人參養榮湯はそのような患者さんにも有効な漢方薬であり、多くの先生に人參養榮湯を知っていただきたいと思います。

大林 私もご指摘のように、肺癌終末期、肺線維症、重症喘息、ACOの患者さん等、幅広く慢性呼吸器系疾患の患者さんに使用しています。本日はCOPDがテーマでしたが、人參養榮湯はCOPDに限らず、呼吸器系疾患の治療に幅広く併用できる漢方薬だと思います。人參養榮湯の良さを多くの先生に、是非ご経験いただきたいと思います。

【参考文献】

- 1) 日本呼吸器学会: 木洩れ陽 COMORE-By2032. <https://www.jrs.or.jp/comore-by2032/about/>
- 2) COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン2022, 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会編, 第6版, メディカルレビュー社, 東京, 2022
- 3) 一般社団法人GOLD日本委員会: COPD認知度把握調査. https://www.gold-jac.jp/copd_degree_of_recognition
- 4) 厚生労働省: 健康日本21(第二次)最終評価報告書 概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/000999450.pdf>
- 5) 大林浩幸 ほか: 日呼吸誌 3: 372-379, 2014
- 6) Smith MC, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 9: 871-888, 2014
- 7) Eroglu SA, et al.: J Thorac Dis 11: 1379-1386, 2019
- 8) Alessandra M, et al.: Chest 154: 21-40, 2018
- 9) 杉浦久敏: 日内雑誌 112: 2136-2144, 2023
- 10) Ohbayashi H, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 19: 995-1010, 2024
- 11) Hirai K, et al.: J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 12) Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15: 3063-3077, 2020

取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 撮影: 山下 裕之

人參養栄湯にて有害事象を制御し、 有効な化学療法を継続することができた肺癌の2例

中濃厚生病院 呼吸器内科、岐阜大学医学部附属病院 呼吸器内科(岐阜県) 乾 俊哉

症例1は76歳の男性で、手術後の肺癌に対しTegafur/Uracilを投与していたが、grade3の悪心・食欲不振の有害事象が出現した。症例2は80歳の男性で、進行期の肺癌に対しDocetaxel+Ramucirumabを投与していたが、grade3の倦怠感の有害事象が出現した。いずれの症例も人參養栄湯を投与することにて有害事象が軽快し、有効な化学療法を継続することができた。肺癌に対する化学療法に伴う有害事象に、人參養栄湯が効果的であったと思われる。

Keywords 悪心、化学療法有害事象、倦怠感、食欲不振、人參養栄湯

はじめに

肺癌患者は、治療として種々の化学療法が適応となり得る。本邦の肺癌診療ガイドライン¹⁾において、病変全径径>2cmの術後病理病期 I A3-ⅢA期(N0)で、完全切除の症例にはTegafur/Uracilの投与²⁾が推奨されている。主な目的は肺癌再発防止で、投与期間は2年間である。有害事象(頻度)としては、悪心(14%)や食欲不振(18%)、下痢(3%)等が挙げられる²⁾。

また、進行期・再発非小細胞肺癌症例の2次治療以降の薬剤として、可能な患者にDocetaxel+Ramucirumab(DTX+RAM)が投与³⁾される。2次治療以降の薬剤として高い効果が期待される位置付けにあり、できる限り継続することにより、長期の病勢進行抑制を実現し得るレジメンである。有害事象(頻度)としては、倦怠感(64%)や食欲不振(64%)、好中球減少症(39%)等が挙げられる³⁾。

悪心や食欲不振、倦怠感といった化学療法有害事象は、対症療法を行っても効果がみられず遷延し、制御に難渋することがしばしばある。そのような場合は、有効な化学療法であっても、減量・中断を検討せざるを得ないことも多い。

今回、人參養栄湯にて食欲不振、倦怠感等の有害事象が軽快し、有効な化学療法を継続することができた2例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症例1 76歳 男性 PSO

【主 訴】 食欲不振、悪心

【現病歴】 X-8月の健診X線にて胸部異常陰影があった。

X-5月の気管支鏡検査等にて、肺扁平上皮癌cT1cN0M0 stage I A3と診断した(図1)。X-1月に手術療法を行い、X月Y日から術後化学療法として、Tegafur/Uracil 400mg/日(連日内服)を開始した。しかし、X月Y+6日頃よりgrade3の食欲不振と悪心がみられ、経口摂食がほとんどできなくなり、X月Y+8日にPerformance Status (PS)が1へ増悪したため、同日よりクラシエ人參養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)と輸液を開始した。

【経 過】 X月Y+10日に食欲不振と悪心がgrade1まで軽快し、X月Y+12日には輸液がない状態とすることができ、PSも0へ軽快した。この間、Tegafur/Uracilを減量・中断なく継続することができた。X+9月に自己判断で人參養栄湯を休薬したが、やはり食欲不振がみられるようになり、X+11月に人參養栄湯を再開した。現在もTegafur/Uracilによる治療を継続しているが、減量・中断はなく(他疾患手術のための一時的中断はあり)、人參養栄湯も服用していると食欲が出るとの患者希望によりTegafur/Uracil終薬まで継続予定である(図2：次頁参照)。

図1 症例1 画像所見

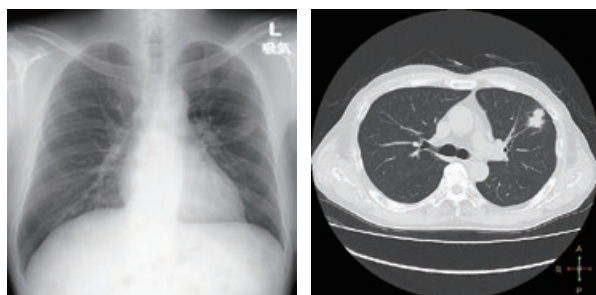
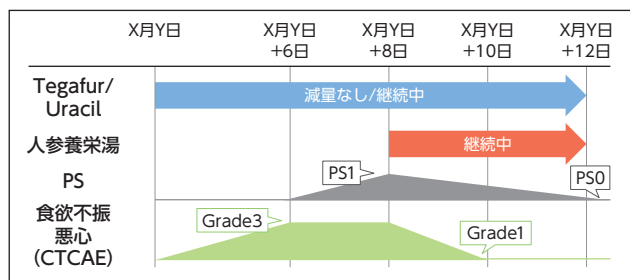


図2 症例1 臨床経過



症例2 80歳 男性 PS1

【主 訴】 倦怠感

【現病歴】 X-2月頃より側胸部痛があり、X-1月のCTで胸部異常陰影がみられた(図3)。同月の胸水細胞診等にて、肺腺癌cT1A3N2M1c stage IVBと診断した。同月より縦隔・胸椎放射線療法を行い、X月より、Carboplatin+Pemetrexed+Atezolizumab(CBDCA+PEM+Atezolizumab)を4コース、X+3月よりPEM+Atezolizumab維持療法を3コース施行した。X+6月にprogressive diseaseと判断し、同月より、DTX+RAMを開始した。3コース投与したX+9月頃からPSが2へ増悪し、grade3の倦怠感がみられたため、同月からクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)を開始した。

【経 過】 X+10月には倦怠感がgrade1まで軽快し、PSも1へ軽快した。その後、X+14月までの間、grade3の貧血により減量したものの、倦怠感の増悪はなくDTX+RAMを9コース施行することができた。病勢進行のためX+15月よりTrastuzumab deruxtecan(T-DXd)を開始した。人参養栄湯は継続投与し、嘔気などの副作用はなく食事がしっかりとられているとのフィードバックがあり、体重も44.6kg(X+10月)から47.0kg(X+13月)まで増加した。現在も人参養栄湯を継続しT-DXdの治療継続中である(図4)。

今回報告した2症例ともに、人参養栄湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

図3 症例2 画像所見

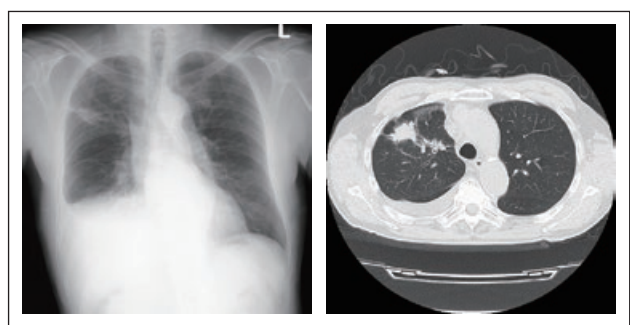
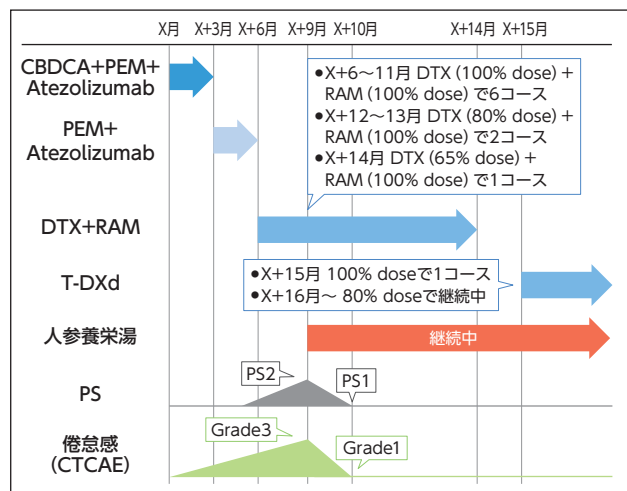


図4 症例2 臨床経過



考 察

肺癌に対する化学療法の目的は様々にあるが、その中でも、肺癌病勢増悪によるquality of life(QOL)の侵害と生存期間短縮を抑制することが最も肝要である。化学療法の有害事象はQOLを損ない、有効な化学療法の減量・中断を余儀なくされ、期待される生存期間延長を達成できないことに繋がり得る。このように肺癌患者の化学療法診療において、有害事象を制御できるか否かは重要な分岐点となる。食欲不振と悪心、倦怠感は、制御に難渋することが多い有害事象であり、同時期にみられてそれぞれ増幅し合うことも多い。化学療法の有害事象はその重篤度合により1~5のgradeで分類され⁴⁾、grade3以上では化学療法薬剤の減量を考慮すべきとされている(表1)。

悪心・食欲不振について、Tegafur/Uracil及びT-DXdの有害事象としてよくみられ、悪心に対してはメトクロプラミドやドンペリドン等の抗ドーパミン薬が用いられる。しかし、十分な効果が得られない場合や長期投与に伴い、これらの薬剤に起因する有害事象が問題となることも少なからず経験する。プラチナ併用療法等の催吐性の高い薬剤に起因する急性~遅発性といった、数日内で発現する悪心・嘔吐は、昨今のパロノセトロン塩酸塩やアプレピタント、オランザピン等、制吐剤の進歩により、以前に比してかなり制御がなされるようになった印象がある。しかし、Tegafur/Uracil等長期間投与すべき化学療法での悪心に対してはこの様な著効薬剤に乏しく、アンメットニーズに相当するとも捉えられる。食欲不振に対しては輸液が使用されるが、こちらはもちろん食欲不振そのものに対する効果があるという訳ではない。人参養栄湯は、食道癌での化学療法有害事象としての悪心に対する効果が報告されており⁵⁾、また食欲不振に対する効果が、*in vitro*⁶⁾、

表1 化学療法有害事象のgrade(文献4より一部改変)

有害事象	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5	定義
悪心	摂食習慣に影響のない食欲低下	顕著な体重減少、脱水または栄養失調を伴わない経口摂取量の減少	カロリーや水分の経口摂取が不十分；経管栄養/中心静脈栄養/入院を要する	-	-	ムカムカ感や嘔吐の衝動
食欲不振	摂食習慣の変化を伴わない食欲低下	顕著な体重減少や栄養失調を伴わない摂食量の変化；経口栄養剤による補充を要する	顕著な体重減少または栄養失調を伴う(例：カロリーや水分の経口摂取が不十分)；静脈内輸液/経管栄養/中心静脈栄養を要する	生命を脅かす；緊急処置を要する	死亡	食欲の低下
倦怠感	怠さがある、または元気がない	身の回り以外の日常生活動作を制限する怠さがある、または元気がない状態	身の回りの日常生活動作を制限する怠さがある、または元気がない状態	-	-	全身的な不快感、怠さ、元気がない

*in vivo*⁷⁾、臨床研究⁸⁾で報告されている。われわれの経験した症例1でも有害事象としての悪心による食欲不振を軽減し、Tegafur/Uracilを継続することができ、症例2ではT-DXdの嘔気や食欲不振が発現することなく治療継続ができています。

倦怠感について、DTX+RAMの有害事象として多くみられ、対応薬剤はステロイド等が用いられる。毎回のDTX+RAM投与直後や頓用でデキサメタゾンを使用しますが、そちらにても倦怠感が遅延し、化学療法の減量や中断という選択に繋がりが得る場合もしばしばである。ステロイド連用による易感染性や胃十二指腸潰瘍、骨粗鬆症、筋力低下、精神症状等といった有名な有害事象発現も避けたいところである。また、DTX+RAMの治療効果が高い故に長期的な継続を要する症例もあり、その場合の蓄積的な倦怠感がQOLを著しく損なうことも多い。人参養栄湯は、高齢者での易疲労感に対する効果が報告されており⁸⁾、われわれの経験した症例2でも有害事象としての倦怠感を軽減し、DTX+RAMによる治療を継続することができた。

有害事象は一旦発現してしまうと加速的に進行することがあり、口内炎に対する半夏瀉心湯の如く、予防として早めに対応薬剤を投与する場合もある。人参養栄湯もそのような戦略で用いることが有用かもしれない。また、有害事象増悪はPS⁹⁾の不良に繋がりが、これは化学療法の安定した継続実施を困難とする(表2)。非小細胞肺癌に対する殺細胞性化学療法レジメンでは、安全な投与のため、2以下のPSが求められることが多い。人参養栄湯は慢性閉塞性肺疾患患者のフレイルに対する効果が報告されており¹⁰⁾、化学療法中の肺癌患者のPS維持・向上についても有用な可能性がある。悪心や食欲不振、倦怠感に対する効果も含め、今後のさらなる研究発展が期待される。

結 論

人参養栄湯にて有害事象を制御し、有効な化学療法を継続することができた肺癌症例を経験した。

表2 Performance Statusのscore(文献9より一部改変)

Score	定義
0	全く問題なく活動できる。 発病前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。 例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で自分の身の回りのことは全て可能だが作業はできない。 日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身の回りのことしかできない。 日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	全く動けない。 自分の身の回りのことは全くできない。 完全にベッドか椅子で過ごす。

【参考文献】

1) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2024年版.
<https://www.haigan.gr.jp/publication/guideline/examination/>

2) Kato H, et al.: A Randomized Trial of Adjuvant Chemotherapy with Uracil-Tegafur for Adenocarcinoma of the Lung. *N Engl J Med* 350: 1713-1721, 2004

3) Matsuzawa R, et al.: Efficacy and safety of second-line therapy of docetaxel plus ramucirumab after first-line platinum-based chemotherapy plus immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer (SCORPION): a multicenter, open-label, single-arm, phase 2 trial. *EClinicalMedicine* 66: 102303, 2023

4) 日本臨床腫瘍研究グループ. 有害事象共通用語規準 v5.0日本語訳 JCOG版. <https://jcog.jp/doctor/tool/ctcae5/>

5) 張野 啓史 ほか: 食道癌治療における人参養栄湯の有用性. *phil漢方* 91: 16-19, 2022

6) Miyano K, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. *Front Nutr* 7: 5, 2020

7) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75: 58-64, 2019

8) Suzuki S, et al.: Safety and Effectiveness of Ninjin'yoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. *Front Nutr* 6: 14, 2019

9) 日本臨床腫瘍研究グループ. ECOG のPerformance Status (PS) の日本語訳. <https://jcog.jp/doctor/tool/ps/>

10) Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. *J Altern Complement Med* 26: 750-757, 2020

認知症・老年期精神病のアパシーおよび食思不振に対する人參養榮湯の有用性

医療法人社団 澄鈴会 箕面神経サナトリウム (大阪府)、大阪大学大学院医学系研究科 (大阪府) 田上 真次

令和5年12月にアルツハイマー病疾患修飾薬治療がようやく始まり、これまでの対症療法から根本治療、将来的には発症予防へとシフトして行くことが期待されるが、認知症の行動・心理症状への対応が必要な状態が依然として続いている。興奮や攻撃性、イライラ、幻覚・妄想などの陽性症状には向精神薬が有効であることが多いが、アパシーや食思不振といった陰性症状には有効な手立てが少ない。本稿ではそれらの症状に効果が期待できる人參養榮湯の可能性について述べる。

Keywords 人參養榮湯、アパシー、vitality index、認知症、BPSD

結 言

総人口に占める高齢者の割合や認知症患者数が年々増加の一途をたどり、それに伴って高齢者の精神症状や認知症患者の行動・心理症状(BPSD)への対応を迫られる場面が増えている。筆者の現在所属する施設は精神症状が顕著な患者の入院を年間約300名受け入れているが、実にその1/3~1/4をBPSDが重度で自宅や施設でのケアが困難なケースが占めている。興奮や攻撃性、イライラ、幻覚・妄想などの陽性症状に対しては、抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が用いられることが増えつつあり、アルツハイマー型認知症の場合はメマンチン塩酸塩も選択される。抑肝散(加陳皮半夏)やメマンチン塩酸塩の効果が乏しい場合は、抗精神病薬の導入が図られる。令和6年9月、ブレクスピプラゾールについてアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の効能効果が承認された。

一方で、アパシー(無為・無関心)や意欲・食欲の低下などのいわゆるBPSD陰性症状に対しては、コリンエステラーゼ阻害剤の有効性が認められている^{1, 2)}。スルピリドや抗うつ薬が導入されることもしばしばあるが、身体・認知機能が低下した高齢者や認知症患者においては、パーキンソニズムや眠気、ふらつき、吐き気といった副作用の方が問題となり、対応に苦慮することも少なくない。このようにBPSD陰性症状には有用な薬剤が乏しいのが現状である。

今回、人參養榮湯を投与し、アパシーおよび食思不振が改善した経験を報告する。そしてアパシーや食思不振に対して効果が期待できる他の代表的な補剤、補中益気湯

および加味帰脾湯、人參養榮湯の使い分けに関して考察する。

症 例

箕面神経サナトリウムに入院中でアパシーと食思不振を呈する入院加療4症例および外来通院中の4症例に対して、クラシエ人參養榮湯エキス細粒(以下、人參養榮湯)を7.5g/日投与し、アパシーの指標であるvitality index(以下、VI)および、入院加療4症例に関してはBPSDの評価に用いられているNPI(Neuropsychiatric Inventory)で評価した。本症例報告は“認知症・老年期精神病のアパシーおよび身体症状に対する人參養榮湯の有用性の検討”の題名で澄鈴会 箕面神経サナトリウム臨床研究倫理委員会において承認されている。患者または家族に人參養榮湯を処方する目的を説明した上で、同意を得た。なお症例提示にあたっては、日本精神神経学会のガイドラインに沿って本人または家族の同意を得て、個人が特定できないように細部を改変している。

8症例の患者背景を表に提示する。投与前および12週時点のVIの点数を、投与前・後として算出した。8例のうち、1例は投与前および4週時点、もう1例は初診から4週後まで

表 患者背景

年齢(歳)	75.8±11.5
性別	男性：1例 女性：7例
原疾患	認知症：6例 妄想性障害：1例 老年期うつ病：1例

Mean±SD

他方剤を服薬していたため、4週および12週時点の点数を投与前・後として算出した。その結果、人參養栄湯投与後のVIの点数は投与前に比べて有意に上昇していた(図1)。次いで、入院加療4症例および外来通院中の1症例に関して個々に記載する。

入院症例1

80歳代 女性、身長132cm、体重32.0kg

【病 名】 認知症

【主 訴】 しんどい、食べたくない

【既往歴】 高血圧症、慢性胃炎、骨粗鬆症、逆流性食道炎、便秘症

【現病歴】 サービス付き高齢者住宅で約2年間生活していた。不定愁訴が多く、数分毎にナースコールを押し、それが深夜に及ぶことが度々あった。また食思不振が数ヵ月以上続き施設での対応が困難となったため、当院に紹介入院となった。

【漢方医学的所見】 体格は小柄で痩せ型。顔色が悪く皮膚は乾燥している。脈候は沈、細。舌候は淡紅で、舌下静脈怒張は目立たない。腹候は腹力が軟弱、胸脇苦満は認めないが、小腹不仁が軽度あり。

【経 過】 X年1月、入院当時は“胸が悪い、気持ち悪い”“息が詰まりそう、つらい”と訴え続けていた。夜間不眠も続いていた。VIは1点、NPIは27点、うち食行動は12点であった(図2)。人參養栄湯 7.5g/日を開始したところ、徐々に発話量が増え、4週後のVIは3点、NPIは18点、うち食行動は8点に改善した(図2)。体重は37.0kgに増加した。倦怠感を強く訴えられたため入院4週後よりアリピプラゾール 1mg/日を追加した。経過中に低カリウム血症をきたしたため人參養栄湯は投与10週で中断した。なお、中止後速やかにカリウム値は正常化した。この時点の体重は

38.6kgであった。また、入院12週後のVIは4点NPIは13点、食行動は6点まで改善し(図2)、施設に退院となった。

入院症例2

80歳代 女性、身長157cm、体重44.8kg

【病 名】 非アルツハイマー型認知症

【主 訴】 何もしたくない、ずっと横になっていた

【既往歴】 50歳代に带状疱疹で入院歴あり

【現病歴】 X年夏ごろまでは、買い物に行ったり家事が出来ていた。同じことを繰り返し言うことは時々あった。夫と娘が話をしていると、ひそひそ話をしていると詰め寄ることはあったが、幻視や幻聴の訴えはなく易怒性や興奮することなかった。X年10月頃から入浴しなくなった。しんどいと言って寝てばかりいる。X+1年に入ってからほとんど外出せず自室にこもりっきりで布団にくるまっていた。地域包括のスタッフが訪問したときも寝たまま答えていた。食事もあり食べないし、水分もありとらなかった。トイレに間に合わず尿失禁が時にあり、部屋は真っ暗で異臭が充満していた。同居の夫と娘ではどうすることもできず、X+1年3月に訪問診療を開始した。時間の失見当識、注意・集中力の低下を認め、認知症が疑われた。間もなく家族に伴われて入院となった。

【漢方医学的所見】 もともと体格は中肉中背であったが痩せ気味となっていた。脱毛があり皮膚は乾燥している。脈候はやや沈、細、洪。舌候は紅で、裂紋あり、軽度の舌下静脈怒張を認める。腹候は腹力やや軟弱、胸脇苦満は認めず、小腹不仁が目立つ。

【経 過】 初診時、ほぼ寝たきりで発話もなく、食事は全介助の状態であった。VIは2点、NPIは20点、うち食行動は12点であった(図3：次頁参照)。リスパリドン 0.5mg 眠前、人參養栄湯 7.5g/日を投与した。4週後にはVIは

図1 Vitality indexの推移

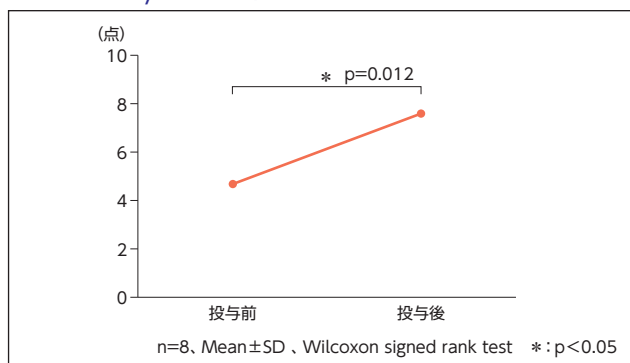
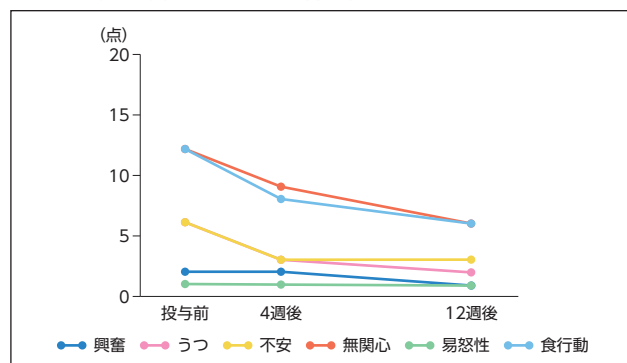


図2 入院症例1 NPI項目別の推移



4点に、NPIは8点、うち食行動は6点に改善した(図3)。発話も増え、認知機能検査が可能となったため、MMSE (Mini-Mental State Examination)を施行したところ25/30点であった(見当識(場所)-2, serial7-3)。さらなる改善を目的として入院2週後よりドネペジルパッチ27.5mg/日を開始した。認知機能および食行動に特に改善はなく、かつ経過中行った髄液検査でリン酸化タウ蛋白値が正常範囲内であったため、ドネペジルパッチは投与から4週間で中止した。入院12週後の体重は47.3kgに増加し、VIは7点に、NPIは6点、食行動は3点に改善した(図3)。

入院症例3

90歳代 男性、身長154cm、体重35kg

【病 名】 認知症

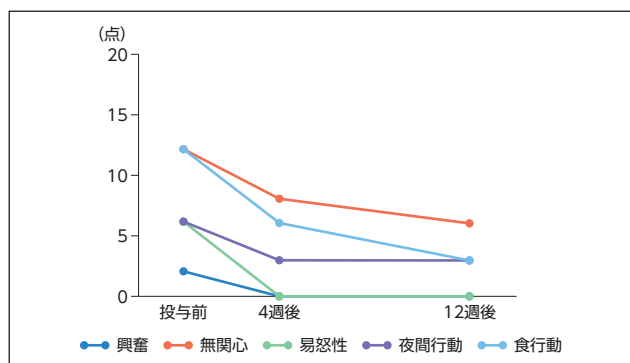
【主 訴】 死んでしまいたい

【既往歴】 陳旧性脳梗塞、前立腺肥大症、骨粗鬆症、慢性気管支炎

【現病歴】 満州で出生し、青年期に出征した。終戦後、さまざまな仕事に就き、タクシー運転手が最も長かった。80歳代で療養型病院に数年間入院したあと、施設に約2年間入所していた。X年、施設で物を盗られるという発言が度々あった。X年12月、嫌がらせをされている、監視カメラで常に見られている、換気扇から冷たい風を浴びせられるなどといった被害妄想が生じた。他人に命を奪われるのであれば、死んだ方がましと訴え、2度にわたり電気コードで縊頸エピソードがあり、A病院に搬送された。画像所見や血液生化学検査などで異常がなかったため、当院に転院となった。

【漢方医学的所見】 体格は小柄で痩せ型。顔色がやや悪く皮膚が乾燥している。脈候はやや沈、細。舌候は淡紅で裂紋あり。腹候は腹力がやや軟弱、軽度の胸脇苦満があり、

図3 入院症例2 NPI項目別の推移



小腹不仁が目立つ。

【経 過】 被害妄想が顕著であったため、プロナセリンテープ 20mg/日より治療を開始した。入院時のVIは7点、NPIは29点、うち食行動は8点であった(図4)。妄想は速やかに軽快したが、食思不振が続いたため、入院4日後より人参養栄湯 7.5g/日を開始した。入院4週後のVIは9点、NPIは2点、うち食行動は3点に改善し、体重は37kgとなった(図4)。入院8週後、体重はさらに39kgに増加、しっかり食べられるようになったので漢方薬は不要と本人が希望され終了した。

入院症例4

50歳代 女性、身長149cm、体重38.6kg

【病 名】 妄想性障害

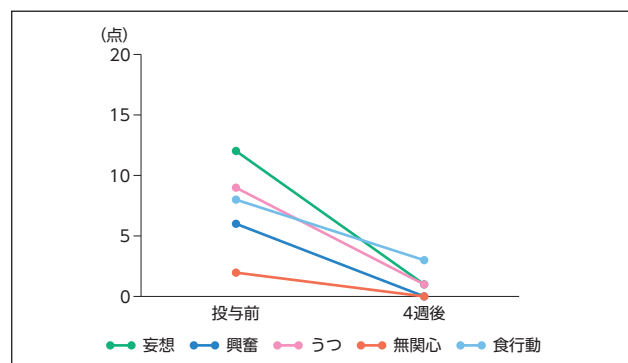
【主 訴】 ストーカー行為が頻回で自宅に帰れない

【既往歴】 慢性関節リウマチ

【現病歴】 X-4年頃より不眠症、軽度のうつ状態で近医に通院し、眠剤や抗うつ薬の投与を受けていた。X年1月頃、大事なものをどこに置いたかわからなくなることがあり、自分が置いた場所と異なる場所で見つかるエピソードが続いた。次第に、夜中に特定の人が家に侵入している、その相手につけられていると考えるようになった。家の鍵を換えても不法進入してくると同居の家族にしきりに訴え、家族も疲弊した。食欲が低下し、体重は45kgから39kgまで減少し、入浴もできなくなった。X年4月に転居したが、その後もつけられているなどの訴えは続いた。本人も家族も憔悴し、X年5月に当院に入院となった。

【漢方医学的所見】 もともと体格は小柄で中肉中背であったが、やや痩せ気味となっていた。脈候はやや浮、細。舌候は紅で、軽度の舌下静脈怒張を認める。腹候は腹力やや軟弱、軽度の胸脇苦満あり、臍上動悸あり。

図4 入院症例3 NPI項目別の推移



【経過】 入院後もつけ狙われている、家に侵入されているという訴えが続いた。VIは8点、NPIは12点(妄想のみ)、食行動は8点であった(図5)。外来にて投与されていたブレスピプラゾールを2mg/日まで増量したが、症状の改善は乏しかった。また、食思不振に対して人參養栄湯 7.5g/日を開始した。4週後、食欲は回復しVIは10点に、NPIの食行動は1点に改善した(図5)。また、体重も40.2kgに増加した。しかしながら妄想は若干の改善が得られただけで、NPIは8点(妄想のみ)であった。抗精神病薬を調整し、最終的にルラシドン塩酸塩 40mg/日で妄想に対するこだわりが緩和し、認知行動療法を並行して行い、退院となった。12週後のVIは10点のままで、NPIは3点(妄想のみ)、食行動は0点であった(図5)。

外来症例

70歳代 女性、身長150cm、体重33.5kg

【病名】 認知症

【主訴】 食思不振

【既往歴】 右半身不全麻痺、高次脳機能障害、うっ血性心不全、高血圧症

【現病歴】 X-6年、脳梗塞でB病院に入院、その後約5年間で施設で生活をしていた。もともと食は細い方だった。X-1年12月末より食事が減り、1ヵ月で1kg減った。その後もどんどん食欲がなくなり、X年1月20日頃からほとんど食べていない。入院加療も視野に入れて紹介受診となった。

【漢方医学的所見】 体格は小柄で痩せが目立つ。脈候は沈、細、虚。舌候は紅で裂紋あり。腹候は腹力軟弱、小腹不仁が目立つ。

【経過】 向精神薬はレベチラセタム 500mg/日、チアプリド 150mg/日が処方されていた。活気がなく、発話も乏しかった。またパーキンソニズムを認めたため、チア

プリドを漸減中止するよう助言した。VIは2点であった。人參養栄湯 7.5g/日を開始し、食思不振が1、2週間の間に改善しなければ入院治療に移行する方針とした。その後徐々に食事が増えたため、外来にて診療を続けることにした。VIは4週後3点、12週後5点に改善した。なお、経過中にチアプリドは終了することができた。

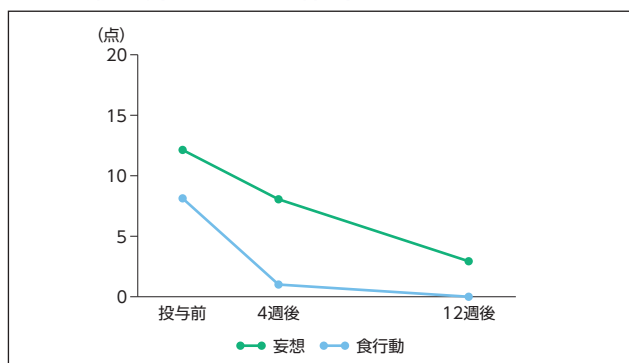
入院症例1を除く今回の症例において人參養栄湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考察

今回、アパシーと食思不振による体重減少を呈した症例に対して人參養栄湯を投与し、VIとNPIスコアの改善を認めた。入院症例1と3は特に食思不振が重度であり、入院当初は輸液とカロリー補助剤が必要であった。また、4症例ともBPSD陰性症状、あるいはBPSD陽性症状や精神症状が比較的重度であったため、各種の向精神薬を併用した。あくまでこのような制限の下ではあるが、人參養栄湯はアパシーや食思不振を呈する比較的軽症例だけではなく、重度かつ入院に至るケースにおいても、一定の効果が見られる可能性があると考えられる。

拙著³⁾の他にも、人參養栄湯 6~9g/日を20例の認知症患者に対し12週間投与したところ、VIおよびMMSEが有意に改善したという報告がある⁴⁾。また、人參養栄湯がモデルマウスにおけるアパシー様症状を改善することも報告されている⁵⁾。人參養栄湯は『太平惠民和劑局方』には「過労の蓄積、消耗、四肢が重く、骨や肉がだるく痛み、息を吸おうとして吸いきれず、動けばすすり泣くように喘ぎ、下腹部が引きつり、腰や背がこわばり痛み、心が虚して驚きやすく動悸して、咽や唇が乾燥し、飲食物の味がせず、陰陽ともに衰弱し、悲しみや憂い、恐れが生じ、寝ていることが多く、起きていることが少ない、慢性の者は数年、急性の者は百日で、体が痩せほそり、五臓の気が枯渇して、もとに戻ることが難しい。また、肺と大腸の虚、咳嗽・下痢、あえぎと息切れ、痰や涎を吐くものを治療する。」とある(意識)⁶⁾。端的には、食欲不振や下痢、四肢倦怠など脾肺の気虚に不眠や健忘などの心血虚、あるいは気血両虚してさらに虚寒証を表す者に用いられる。今回提示した5症例はいずれも、食思不振が数ヵ月以上続き、体重減少を伴っており、さらに漢方医学的所見において気血両虚を

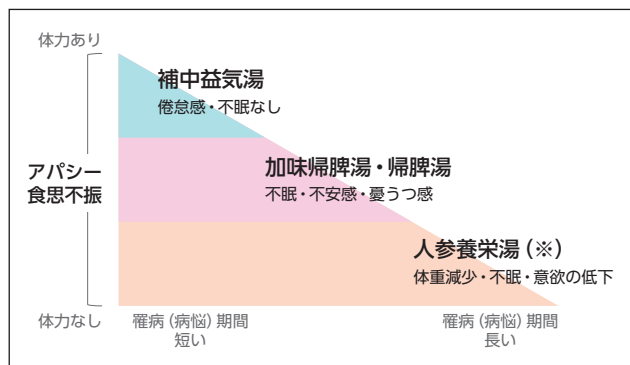
図5 入院症例4 NPI項目別の推移



来していた。『太平惠民和劑局方』には“慢性の者は数年、急性の者は百日”とあるが、5症例は後者にあたると思われる。アパシーを呈する認知症患者や高齢者は食思不振を伴うことが多く、その状態が続くと体重が減少し、気虚に続いて血虚も進むと考えられ、人參養榮湯はこのような症例に適応があると考えられる。

アパシーや食思不振には人參養榮湯の他にも代表的な補剤である、補中益氣湯、加味帰脾湯・帰脾湯が有用な場合がある。構成生薬を理解し、患者の病態と漢方医学的所見を踏まえて使い分けることがあくまでも基本ではあるが、筆者をはじめ初級者や初学者にはハードルが高く、せっかくの方剤が有効に利用されないことが多い。そこで、アパシーや食思不振に適した方剤を選択するには、縦軸に患者の体力を、横軸に罹病(病悩)期間を置けば良き指標になるかもしれないと考えた(図6)。つまり患者がアパシーや食思不振を呈し始めた時期は、まだ体力もある程度保たれ、食思不振と倦怠感が目立つ状態が多い。よってこの時期には補中益氣湯が適している。不眠が目立たない場合はなお良い。補中益氣湯の鍵となる生薬は柴胡と升麻である。この2つの生薬の組み合わせで垂れたものを引き上げる^{しょうてい}升提作用があり、人參、白朮、甘草、大棗、生姜で胃腸機能を整えつつ、黄耆で気を全身に巡らせ、柴胡と升麻で落ちた気を引き上げる。倦怠感が強いときはオウギ末1～2g/回を補中益氣湯に追加することで作用を増強することができる。体力低下がさらに進んだ状態、かつ食思不振だけではなく、睡眠まで障害されている場合は加味帰脾湯または帰脾湯を用いる(図6)。これらは脾胃の失調を整える役割を持つ四君子湯(人參、白朮、茯苓、甘草、大棗、生姜)をベースに心血を補う(不眠を改善させる)生薬である酸棗仁、竜眼肉、遠志を含んでいる。効果不十分な際は、眠前に酸棗仁湯を併用する。なお、加味帰脾湯は帰脾湯に

図6 アパシーおよび食思不振に対する方剤選択



柴胡と山梔子が加味されており、消化管機能が低下し、十分な睡眠をとることが出来ないものが、不安感や憂うつ感を訴える際に選択する。病態がさらに進んで体重減少が目立つ場合や、あるいは最初から体力が乏しく不眠や食思不振があるものは人參養榮湯の適応になる(図6-※)。人參養榮湯と構成生薬が近似した気血双補剤に十全大補湯がある。人參養榮湯は十全大補湯から川芎を除き、五味子・遠志・陳皮の3つの生薬を加えた処方であり、これにより、「心」と「肺」への効果が増強されている。さらに陳皮が加わることで消化器症状の抑制効果も期待できることから、意欲の低下、不安感や不眠および食思不振などの改善が期待できる⁶⁾。

結 語

BPSD陰性症状や老年期精神病のアパシーに有用な薬剤は乏しいため、今後人參養榮湯に関する知見が深まり、より広く臨床の場で使用されることを期待する。

謝 辞

本稿は医療法人社団 澄鈴会、秋山典子理事長に監修頂いた。

【参考文献】

- 1) Serge G, et al: Efficacy of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 14: 389-404, 2002
- 2) Patricia A, et al: Treating Apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 17: 91-99, 2004
- 3) 田上真次: 食欲不振・アパシー症状に対して人參養榮湯が奏効した3症例. phil漢方 80: 14-16, 2020
- 4) 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. Journal of Alzheimer's Disease Reports 1: 229-235, 2017
- 5) 山田ひろ ほか: 人參養榮湯はドパミン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巣作り行動を改善する. 薬理と治療 46: 207-216, 2018
- 6) 加島雅之: 知っておきたい人參養榮湯の基本と臨床のポイント. phil漢方 94: 26-29, 2023

めまいと頭痛に対する五苓散の有用性 —対照的な体格の2症例からの考察—

慶應義塾大学医学部 漢方医学センター（東京都） 吉野 鉄大

五苓散は臨床現場において極めて使用頻度の高い漢方処方であり、その投薬目標として天気が悪くなる際のめまいや頭痛はよく知られている。筆者は、めまいや頭痛に五苓散が奏効した、背景の異なる2症例を経験した。そこで、各症例について背景および経過を詳述し、さらに体格にあわせた漢方薬の投与量、配合生薬の白朮・蒼朮についてもあわせて考察した。

Keywords 五苓散、めまい、頭痛、蒼朮、白朮

はじめに

五苓散は喉が渇いて、尿量が少なく、吐き気、嘔吐、腹痛、頭痛、むくみなどのいずれかを伴う方で水瀉性下痢、急性胃腸炎、暑気あたり、頭痛、むくみに使用される処方である。3世紀ごろに中国で成立したとされる漢方医学の聖典『傷寒論』『金匱要略』に何度も登場し、原典では5つの生薬をすりつぶして粉末にして混ぜ合わせ、少しすくって飲むようにと指示されている。現代でも使用頻度の極めて高い処方だが、生薬の粉末をそのまま内服するのではなく、一度生薬を煮出し乾燥させたエキスを顆粒・細粒・錠剤に整形した状態で使用されるのが一般的であり、当院では細粒剤を院内採用としている。

今回は、五苓散内服後にめまいや頭痛が改善した2症例について経過を報告し、興味深い点について考察する。

症 例

症例1 43歳 男性(表：次頁参照)

緊張型頭痛および前兆のない片頭痛に対して、もともと当院の鍼外来に通院していた。緊張型頭痛に対してはアセトアミノフェン 500mg、片頭痛に対してはエレクトリプタン 20mg頓服を使用していた。口腔乾燥に対して当院歯科口腔外科に通院しており、そちらから漢方薬を処方されていたものの効果が不十分であったため当センター外来に紹介となり治療を行った。

既往歴として大うつ病性障害、帯状疱疹後神経痛、メニエール病、閉塞性睡眠時無呼吸症候群、冠攣縮性狭心症、過敏性腸症候群があり、加えて気管支喘息に対してプレド

ニゾロンを長期間内服中で、続発性副腎機能低下、ステロイド性糖尿病を併発し、複数の大学病院の専門医に通院中である。一般的な意味での家族歴とは異なる病歴ながら、母がめまいに対して五苓散を使用し、よく効いたとのことであった。

診察所見は、身長175.5cm、体重105.6kg、BMI 34.3、眼光・音声に力がない、脈が沈・虚・数、舌は淡紅でやや乾燥しており、歯痕もみられた。腹は腹力がやや虚である他には特に所見を認めなかった。

めまいに対して耳鼻咽喉科でクラシエ五苓散料エキス細粒(6g/日、分3)を投与されていた。さらに増量で効果を高めることを期待して当科で茵陳五苓散(7.5g/日)を追加併用することで、五苓散の総量を常用量の2.5倍まで増量した。その結果、4週間後の再診時にはめまいが著明に改善し、頭痛の軽減もみられ、舌の歯痕も消失した。

症例2 47歳 女性(表：次頁参照)

初診の2年前に関西から関東に転居して以来、動悸・息苦しさ・右下肢のしびれが出現し、他院循環器内科で精査を受けたが異常は指摘されなかった。同時期から食欲低下、強い不安感も伴い、漢方治療を希望し当センター外来に来院した。梅雨の時期など天気が悪いと冷え、めまい、頭痛が悪化した。既往歴として、胸椎海綿状血管腫摘出術後、橋本病がありレボチロキシン(37.5μg/日)内服中である。

診察所見は、身長161.8 cm、体重46.7 kg(-5kg /6ヵ月前)、BMI 17.8、顔色は白く、眼光・音声に力がない、脈がやや浮・緩、舌は淡紅で微白苔、腹診では腹力虚、胃内停水、右胸脇苦満を認めた。一般採血採尿では、特記すべ

き異常値を認めなかった。酸棗仁湯(7.5g/日)、当帰湯(7.5g/日)に加えて、クラシエ五苓散料エキス細粒(4.0g/日、分2)を併用し始めて、半年ほどで天気が悪くなったときのめまいや頭痛が起こらなくなった。症状の改善がみられたのちは、天気が悪くなる際の頓服で十分な効果が得られた。

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みられなかった。

表 症例サマリー

項目	症例1	症例2
年齢・性別	43歳 男性	47歳 女性
身長	175.5cm	161.8cm
体重	105.6kg	46.7kg
BMI	34.3(肥満)	17.8(痩せ型)
主な愁訴	めまい、頭痛	めまい、頭痛 (天候悪化時に増悪)
五苓散の 投与量	常用量の2.5倍に増量	常用量より少なめ (4.0g/日)
投与方法	通常の内服	症状改善後は頓服
結果	めまいが著明に改善、頭痛も軽減	天候悪化時のめまい・頭痛が消失

考 察

五苓散の効能又は効果は、メーカーによって違うものの、多くが頭痛、下痢やむくみに対しての効果をうたっている。今回の2症例もめまいと頭痛に対して五苓散を使用した。それぞれに興味深い考察すべき点がみられる。症例1は、本人の100kgを超える体重と母の家族歴で、一方の症例2は、痩せ型の体型と天候の悪化に伴う症状の悪化である。

症例1に関連し、体重の重い患者に対する漢方薬の投与量設定は、重要な臨床的課題である。電子添文の用法及び用量には、基本的にすべての漢方薬において、年齢、体重、症状に応じて適宜増減するという記載があるものの、年齢と体重に関しては、小児や高齢者に対して減量するときに考慮されることが一般的であろう。実際に日本東洋医学会

のQ&Aでも減量する際のことについてしか記載がない。

ただ実臨床においては体重が80kgから100kgを超えるような方に漢方薬を処方することもあり、そういった方々には常用量を超える量を使用することにより、効果が得られる経験もある。今回の患者も常用量の2.5倍の五苓散を投与することにより、4週間後の診察では常用量の際には実感できなかった効果をはっきり感じることができるようになったとおっしゃっていた。

小児等で体重に応じて減量することから、単純に体重比例で増量する考え方もある。しかし、漢方薬への反応性は体重のみに依存するわけではない。体重が重い方は、標準的な体格の方と比較した体組成の違いから脂溶性成分の体内動態が異なり、増量により副作用が強く発現する可能性も考慮すべきである。しかしながら、五苓散は麻黄や附子のような「注意しておきたい生薬」を含まないために体重に合わせた増量がやりやすい。

また、体重が重いことは、漢方医学の診断指標である「虚実」において実証と判断される一因となる¹⁾。したがって、投与量の増減だけでなく、体格を考慮して処方自体を変更するというアプローチも重要である。

また、本症例の母のめまいも五苓散で良かったとのことで、漢方薬の薬効と遺伝的な要素の関連も興味深い。われわれも近年、冷え症と関連する一塩基多型を複数見出しており²⁾、五苓散の薬効に関連する遺伝的な要因も存在するかもしれない(あくまで想像である)。

一方の症例2は、BMI<18.5の痩せ型であり、投与量としては常用量よりも少なめでの治療を選択した。しかもしばらく投与して症状の改善がみられたのちは、常用でなく、天気が悪くなる際の頓服でも十分な効果が得られた点が、先程の体重に応じた投与量増減の議論と関連しているようで興味深い。

さて、天気が悪くなる際のめまいや頭痛は五苓散を投与する目標として非常に有名なものである。天気が悪くなる際にめまいや頭痛が発生するのは水毒を診断する上で重要な指標であることはもともとと言われてきたことではあるものの、これを定量的に示したのは1999年の灰本らによる報告³⁾が重要である。その後も同様の報告が相次いでおり、今やむしろ、天気が悪くなる際にめまいや頭痛が

悪化するのに、五苓散が効かなかったからどうするか、と議論されるほどに至っている。また、五苓散を投与すると、気圧の低下による脳血流量の増加が抑制され、通常気圧に戻すと、元の脳血流量まで減少・回復することがマウスモデルを用いた実験で報告されている⁴⁾。この実験で直接的な関与が示されたものではないものの、五苓散の薬効メカニズムの1つとして有名なAQP4の阻害^{5, 6)}の関与が示唆される点も興味深い。

五苓散のAQP4との関連の実験は基本的に蒼朮含有製剤を用いて行われてきており、症例1では五苓散の投与量を増やすだけでなく、蒼朮含有製剤を併用した。ただ、症例2では白朮含有製剤が用いられており、併用処方にも蒼朮が含まれていないが十分に症状の改善が得られた。山口東京理科大学の堀江講師と五苓散のメカニズムについてお話した際も、蒼朮に含まれるマンガンが重要な役割を果た

していることは間違いのないと思われるが、メカニズムとしてそれだけではないだろうというお話であったので、改めて多成分系である漢方薬の複雑さを感じる場所である。なお、筆者は当院採用の白朮含有製剤を頭痛患者に愛用しているものの、蒼朮と白朮を両方含む二朮湯も天気が悪くなる時に頭痛以外の関節痛がみられる患者に頻用している。

結 論

背景の異なる2症例で、五苓散類がめまいと頭痛に有効であった。症例1はBMIの大きな方に対して五苓散の増量で効果が得られ、逆に症例2は常用量より少量であっても天候によるめまいや頭痛が消失した。ともに愁訴の改善につながり、体格に合わせた投与量の調整が自覚症状の改善に関係することが示唆された。

【参考文献】

- 1) Katayama K, et al.: Analysis of questionnaire for traditional medicine and development of decision support system. Evid Based Complement Alternat Med. 2014; 2014: 974139.
- 2) Wu X, Yoshino T, Maeda-Minami A, Ishida S, Tanaka M, Nishi A, et al. Exploratory study of cold hypersensitivity in Japanese women: genetic associations and somatic symptom burden. Sci Rep. 2024; 14 (1): 1918.
- 3) 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-. *Φυτο* 1: 8-15, 1999
- 4) Kurauchi Y, et al.: Goreisan regulates cerebral blood flow according to barometric pressure fluctuations in female C57BL/6J mice. J Pharmacol Sci. 154: 47-51, 2024
- 5) Nakano T, et al.: Goreisan Prevents Brain Edema after Cerebral Ischemic Stroke by Inhibiting Aquaporin 4 Upregulation in Mice. J Stroke Cerebrovasc Dis. 27: 758-763, 2018.
- 6) Yano Y, et al.: Goreisan Inhibits Upregulation of Aquaporin 4 and Formation of Cerebral Edema in the Rat Model of Juvenile Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. Evid Based Complement Alternat Med. 2017; 2017: 3209219.

フラッシュバックと神田橋処方

千葉メンタルクリニック(千葉県) 半田 聡

著名な精神科医である神田橋條治先生が考案した、フラッシュバックの症状に対し有効性が指摘されている「神田橋処方」は四物湯合桂枝加芍薬湯の通称である。フラッシュバックのコントロールにおいては心理教育をはじめとする非薬物療法が重要だが、神田橋処方はフラッシュバックの治療に広く臨床現場で使用されており、筆者も長年にわたる処方経験からその効果を確認している。本稿では、フラッシュバック患者に対し神田橋処方が著効した3症例を供覧する。

Keywords ト라우マ、自閉症スペクトラム障害、フラッシュバック、神田橋処方

はじめに

現代の精神医療における二大トピックをあげるならば、神経発達症(発達障害)、特に自閉症スペクトラム障害(ASD)とトラウマであろう。Kanner¹⁾の報告に始まる自閉症概念は、時代とともに外延が拡がり、今ではASDの有病率は1~3%にも及ぶとも言われている。さらに、不安や抑うつなど、発達以外の問題を主訴として受診した成人例における軽度の自閉傾向の存在が注目され、従来、難治症例とされていた中にも、見落とされた神経発達の病理があるのではないかと考えられるようになってきた。

一方、フロイトが誘惑理論を放棄²⁾したことを契機に長らく陽の目を見なかった心的外傷の問題が、Herman³⁾を皮切りとして再び注目されるようになり、ついにICD-11⁴⁾に複雑性PTSDが診断カテゴリーとして追加されるなど、現代の精神科臨床を語る上で欠かせない要素となりつつある。近年では、すべての臨床場面において、背景にトラウマが存在する可能性を想定して臨む姿勢が、トラウマ・インフォームド・ケアとして広く臨床家に膺炙してきた⁵⁾。

この両者に共通する症候がフラッシュバックである。フラッシュバックとは「思い出したくないのに昔の記憶を思い出し、まるで現実かのように感じる体験」⁶⁾であり、視覚や聴覚を中心とした感覚フラッシュバックだけでなく、「恐怖、怒り、動揺、無力感、あきらめ、恥、自責感、またはなんとも言えない嫌な気持ち」(前掲)などの感情フラッシュバックが含まれる。患者自身が、自らの体験をフラッシュバックとして認識していないケースも多く、幻覚(幻視、幻聴)や気分変動、時にはパーソナリティ症に伴う衝動性の問題と誤診されていることがある。

特にASD者の場合、定型発達者であればそれほど大き

な問題とならない程度の些細な出来事でも、トラウマとして未処理のまま記憶に残りやすいため、多くのトラウマを抱え、日常的にフラッシュバックを繰り返しているケースも多い。フラッシュバックの存在に気づかれないまま、統合失調症などと誤診されて効果の乏しい抗精神病薬などを大量に処方されることで、かえって心身のバランスを崩してしまった患者を診ることも珍しくない(三次障害)⁷⁾。

フラッシュバックが頻繁に起きている時、患者は、交感神経過緊張による「闘争/逃走」状態、あるいは背側迷走神経系の過緊張による「フリーズ」状態に陥ってしまうため(ポリヴェーガル理論)⁸⁾、支援者による援助/介入を有効に活用することが困難となる。ゆえにフラッシュバックのコントロールは、これらの患者の治療において、まず何よりも優先されるべき重要事項なのである。

フラッシュバックのコントロールにおいて、心理教育をはじめとする非薬物療法が重要であることは論を待たないが、ここでは薬物療法について考えたい。残念ながら、フラッシュバックに有効な薬物療法として、高レベルのエビデンスを持つものは未だ報告されていない。その中で、神田橋⁹⁾が提唱した四物湯合桂枝加芍薬湯は通称「神田橋処方」として知られており、神田橋のフォロワーを中心に、多くの臨床現場で処方されている。筆者も長年にわたってよく処方しており、患者への説明の際には、「僕の臨床実感として、1/3の人で著効、1/3である程度有効、1/3の人は残念ながらあまり合わない」と伝えることが多い。

症例1

20代の女性。発達歴に特記すべきことはない。専門的な対人援助職に従事していたが、ある時、興奮した患者から

いきなり顔面を殴打される事件があった。急性期の症状は比較的速やかに落ち着いたが、事件から半年近くが経過した頃から、事件時のフラッシュバックが頻発するようになり、動悸、イライラ、不安、食欲不振、流涙、無気力、悪夢、集中困難、入眠不良、自責の念などの症状が出現した。筆者の勤める精神科クリニックを初診した際、ハキハキと明るい調子であったが、過覚醒・回避・再体験のPTSD三大症状を認めた。粉薬が苦手というため、桂枝加芍薬湯エキス錠 12錠/日、四物湯エキス錠 12錠/日を処方したところ、1ヵ月ほどでフラッシュバックはほぼ消褪した。

症例2

20代の女性。幼少期には明らかな発達異常を指摘されることはなかったが、小学生時代にいじめを受けて不登校となった。高校を卒業後、就労移行支援を経て障害者雇用で就労した。小学生時に心因性腹痛でかかったことを皮切りに精神科通院を開始。複数の精神科医療機関を経て、X年4月に筆者の勤める精神科クリニックを初診した。聴覚過敏、急な変更への苦手さ、興味のあることには熱心に取り組む、対人関係が苦手などの特徴があり、すでにASDの診断で障害年金を受給しながら、就労を続けていた。X年6月、10年前に家庭内で起きたトラブルの際の光景が蘇り、恐怖心に襲われる症状があると報告したため、桂枝加芍薬湯 6g/日、四物湯 6g/日を開始した。2週間後の再診時には既にフラッシュバックが消褪してきたと語り、半年後の外来で最近では漢方を飲んでいないと述べたため、処方中止とした。

症例3

30代の女性。幼少期から「人間関係が分からない」と感じていた。就学後は授業に集中できず、ぼんやりと窓の外を眺めたり落書きをしたりして過ごしたという。忘れ物や失くし物、ケアレスミスが多く、片付けが苦手だった。また、他人の気持ちが分からず、意図せず怒らせたり傷つけたりしてしまうことが多かった。常にマイペースに過ごしていたが、前思春期の頃から「自分が浮いている」と感じ始めるとともに、「消えたい」と思うようになった。成人後は事務職に就いていたが、慢性的な希死念慮を主訴に、X年1月に筆者の勤める精神科クリニックを受診した。WAISを中

心とした心理検査を行い、ASDおよびAD/HDの可能性が高いことを説明するとともに、筆者が日常的に用いている患者説明用のスライドを用いて、神経発達症についての心理教育を行った。X年5月、ストレス時の衝動行為についての訴えがみられたため、フラッシュバックの有無を確認したところ、小学校時代からの嫌な出来事の場面や感覚をこと細かに覚えており、頻繁にフラッシュバックが起きていることが判明した。桂枝加芍薬湯 6g/日、四物湯 6g/日を開始したところ、1ヵ月後の再診時にはフラッシュバックがすでに消褪した旨の報告があった。

まとめ

いずれの症例においても、口頭にて本人の了承を得るとともに、プライバシー保護のため主旨に影響のない範囲で情報の一部改変を行っている。症例1は定型発達者のケースであり、DSM-5でPTSDのA基準を満たすような典型的なトラウマに伴うフラッシュバックを認めた。症例2および3はいずれもASD傾向を有する患者で、定型発達者であれば通常トラウマとならないような出来事がトラウマとして根強く残存し、フラッシュバックに苦しんでいたケースである。いずれも神田橋処方が著効しており、フラッシュバックを認めるケースでは、神田橋処方の積極的な活用が検討されるべきと思われる。なお、基本的に副作用リスクの低い処方ではあるが、甘草による低カリウム血症に加えて、四物湯に含まれる地黄による胃腸障害にも留意が必要である。今回紹介した患者では、いずれのケースでも明らかな副作用は認めていない。

【参考文献】

- 1) Kanner L.: Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2: 217-250, 1943
- 2) Freud S.: *The Complete Letters of Sigmund Freud to Wilhelm Fliess, 1887-1904*, 42: 264-267, 1897
- 3) Herman J. L.: *Trauma and recovery*. Basic Books/Hachette Book Group, 1992
- 4) World Health Organization. ICD-11: International classification of diseases (11th revision). 2022
- 5) Harris, M., & Fallot, R. D. (Eds.).: *Using trauma theory to design service systems*. San Francisco, CA: Jossey-Bass, 2001
- 6) 服部信子: 今すぐ使える 誰でもつかえる フラッシュバック対処と予防, KADOKAWA, 2023
- 7) 神田橋條治: 発達障害は治りますか?, 花風社, 2010
- 8) 吉里恒昭: 「ポリヴェーガル理論」がやさしくわかる本, 日本実業出版社, 2024
- 9) 神田橋條治: 神田橋條治 精神科講義, 創元社, 2012

持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) に対する抑肝散加陳皮半夏の効果

熊川 孝三^{1, 2)}、片桐 真樹子²⁾、片桐 彰久²⁾

1) 赤坂虎の門クリニック 耳鼻咽喉科 (東京都)

2) お茶の水頭痛めまいクリニック (東京都)

持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) の治療には選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、前庭リハビリテーションなどが有効とされている。また、抗痙攣剤や三環系抗うつ薬の投与で効果をみている報告がある。抑肝散加陳皮半夏は、神経症、不眠症などの適用を有し、脳過敏を抑制する作用のある漢方薬の一つであり、抗うつ薬の服用を希望されない場合や、薬剤の増量を希望されない場合に追加投与しやすいという利点がある。本稿ではPPPDに対して抑肝散加陳皮半夏を使用したところ、有効であった3症例を経験したので報告した。

Keywords 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD)、抑肝散加陳皮半夏、NPQ

はじめに

持続性知覚性姿勢誘発めまい (Persistent Postural-Perceptual Dizziness : PPPD) は慢性めまいの原因として2017年に定義された新しい疾患概念である。急なめまいを発症後、あるいは強いストレス後に、雲の上を歩いているような浮動性めまいが、3ヵ月以上にわたって持続する疾患である。診断基準を表に示す¹⁾。慢性めまいの

表 持続性知覚性姿勢誘発めまい (Persistent Postural-Perceptual Dizziness : PPPD) の診断基準¹⁾

PPPDは以下の基準A～Eで定義される慢性の前庭症状を呈する疾患である。 診断には5つの基準全てを満たすことが必要である。
A. 浮動感、不安定感、非回転性めまいのうち一つ以上が、3ヵ月以上にわたってほとんど毎日存在する。
B. 持続性の症状を引き起こす特異的な誘因はないが、以下の3つの因子で増悪する。 1. 立位姿勢 2. 特定の方向や頭位に限らない、能動的あるいは受動的な動き 3. 動いているもの、あるいは複雑な視覚パターンを見たとき
C. この疾患は、めまい、浮動感、不安定感、あるいは急性・発作性・慢性の前庭疾患、他の神経学的・内科的疾患、心理的ストレスによる平衡障害が先行して発症する。 1. 急性または発作性の病態が先行する場合は、その先行病態が消失するにつれて、症状は基準Aのパターンに定着する。しかし、症状は、初めは間欠的に生じ、持続性の経過へと固定していくことがある。 2. 慢性の病態が先行する場合は、症状は緩徐に進行し、悪化することがある。
D. 症状は、顕著な苦痛あるいは機能障害を引き起こしている。
E. 症状は、他の疾患や障害ではうまく説明できない。

約40%を占めるほど多い疾患である。めまいは立位、体動、動くものや複雑な視覚パターンを見ることで増悪する特徴がある。器質的な前庭疾患によるものではなく感覚処理の異常が原因で、主に自覚症状だけが続いていると考えられる。

治療法については選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) およびセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI)、前庭リハビリテーションなどが有効とされている¹⁾。

一方、頭痛治療の専門家である清水²⁾は片頭痛発作中の血管拡張と頭痛発作が時間的に一致しないことから、片頭痛発作の病態として血管反応が初発ではなく、脳細胞の過剰興奮が関与しているという説を提示し、治療薬として抗痙攣剤であるバルプロ酸や三環系抗うつ薬であるアミトリプチリン塩酸塩を投与し効果をみている。

当院ではクリニックの特長上、片頭痛患者が多く、同時にPPPDめまいを併せ持つ患者を多数治療してきたが、片頭痛の治療薬としてバルプロ酸やアミトリプチリン塩酸塩を処方した例において、片頭痛の改善のみならず、PPPDにも相当の効果がある症例が多数認められた。そこで、両者の病態に共通するものとして、脳細胞の過剰興奮の存在があるのではと考えた。

漢方薬については、これまでもPPPDに対する半夏白朮天麻湯の有効性が三輪³⁾によって報告されている。本稿では、半夏白朮天麻湯よりも強い鎮静作用、抗不安作用を

有する⁴⁾と考えられる抑肝散加陳皮半夏のPPPDに対する効果を報告する。

症例1 48歳 女性 会社員

【主 訴】 浮動性めまい

【現病歴】 7年前に激しい回転性めまいを起こし、近医でメニエール病と診断された。1ヵ月前に人間関係でストレスを感じた時期から、立ち上がるとふらっとする、電車に乗った際やパソコンのスクロール画面や動画を見る、走っている際やエスカレーターですれ違う相手を見るとめまいを感じるようになった。めまいはほぼ瞬間的で1日に数回起こる。前医受診するもメニエールではないと診断され、10%アデノシン三リン酸二ナトリウム水和物 3g、ベタヒスチンメシル酸塩 6mg 3Tを処方されたが、むしろ症状が悪化し当院を受診した。

初診時、聴力に異常はなく、自発眼振や頭位変換時の眼振も認められないが、重心動揺計検査で開眼でも正常範囲を超える動揺があり、閉眼ではさらに悪化した。PPPD検査のための問診票(Niigata PPPD Questionnaire: NPQ)で28点と高値であった。以上より、PPPDと診断した。NPQ値が判定基準の27点をわずかに超える程度であり、SSRIなどの内服を希望せず、KB-83クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(7.5g/日、分2、以降KB-83と記載)を投与した。1ヵ月後の再診時には明らかに自覚症状の改善が認められ、NPQ値も17点に軽減した。さらに1ヵ月間投与し、12点に軽減した。その後は眠前にKB-83 1包を内服させて継続しているが、再発は無い。

症例2 24歳 女性 動画編集会社の社員

【主 訴】 動画編集時のめまい

【現病歴】 対人関係で嫌な思いをした時期からパソコンでの動画編集やスクロール画面でめまいを感じるために、仕事ができなくなったと受診した。蝸牛症状なく、自発眼振や頭位変換時の眼振も認められなかった。重心動揺計検査で開眼・閉眼ともに正常範囲内であった。NPQ値は40点と高値であり、特に急な体位変換時、乗り物、ひじ掛けの無い椅子に座る、パソコンの動画、スクロール画面を見る、の項目で最高値の6をつけた。以上からPPPDと診断した。

早期の回復を希望し、Hospital Anxiety and Depression Scale(HADS)でも「うつ項目」が11点と高値であったことから、抗うつ剤のアミトリプチリン塩酸塩 5mgを眠前1回投与から開始した。1ヵ月後の再診時にはNPQ値は30点に減ったが、まだ仕事復帰ができず、副作用も無かったため、これを10mgに増量した。その結果さらに1ヵ月後にはNPQ値が20点に減少した。しかし、依然として動画編集時にはまだ影響が軽度に残っていた。ただし、昼間の眠気があるためにアミトリプチリン塩酸塩の増量を希望しなかった。そこで、KB-83(7.5g/日、分2)を追加投与した。1ヵ月後にはNPQ値が12点と下がり、動画編集時の影響も当初の6から2まで下がり仕事に復帰できている。今後、KB-83の投与のみとする予定である。

症例3 43歳 男性 会社員

4ヵ月前に父が亡くなった。そのショックからか、体動時や急に立ち上がった際にめまいを感じるようになった。しかし、起立性低血圧のような眼前暗黒や吐き気は無く、めまいは瞬間的である点が起立性低血圧と異なる。また、陳列棚を見ると悪化するという特徴的な症状もあった。片頭痛もあり、悪化時にスマトリプタン製剤 50mgを頓服で飲むように処方されていた。蝸牛症状や自発・頭位変換眼振は無く、NPQ値が30点と高かったためPPPDと診断した。

片頭痛治療も希望されたため、片頭痛予防治療薬である抗癌薬であるバルプロ酸ナトリウム徐放剤200mg 1Tを眠前に投与開始した。1ヵ月後の再診時には片頭痛の予防効果も得られ、PPPDのNPQ値は20点に減少した。しかし、まだめまいが残るためKB-83(7.5g/日、分2)を追加し、1ヵ月後にはNPQ値が14点に減少し、継続中である。

なお、今回提示した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

PPPDは3ヵ月以上続く浮動感、不安定感、非回転性めまいが主な症状で、これらの症状が、立ったり歩いたり、体を動かしたり、動かされたりすること(エレベーター、エスカレーター、電車、バスへの乗車など)、複雑な模様(色合いや凹凸)や激しい動きのある映像を見ること(映画、

動画、乗り物から見える景色の流れ)、大型店舗の陳列棚、パソコンやスマホのスクロール画面、ドローン撮像動画などにより悪化する。

堀井¹⁾によれば、PPPDにおける視覚刺激や体動による増悪は、先行疾患による急性めまいに対して生体が適応反応(例：前庭障害後に姿勢制御を視覚優位へシフトさせるなど)を示し当初あった急性めまい疾患が軽快した後も、同様の適応反応(例：視覚優位な姿勢制御)が持続している場合、これが過剰適応となり、以前にはなかった些細な視覚刺激でめまいが誘発されるなどの機序が考えられている。逆に体性感覚優位へシフトし適応し、それが残存した場合は体動で悪化することが考えられる。

SSRI/SNRIに関しては、抑うつや不安症の有無にかかわらず有効であり、精神作用以外の奏効機序が考えられている。投与量はうつに用いられる量の半量程度で有効とする報告が多く、一般的に第一選択剤として使用されているが、腹部症状の副作用により1/4では内服困難と報告され¹⁾、またSSRI/SNRIの投与に不慣れな耳鼻科医師には処方に不安があり、これらが本剤の問題点である。

抑肝散加陳皮半夏の適応疾患は神経症、不眠症などであるが、脳過敏を抑制する作用を持った数少ない漢方薬の一つである。PPPDの説明を行っても、自分はうつではないと主張しSSRIなどの抗うつ剤内服を希望しない患者も

多く、あるいはNPQでPPPDの判定基準に届かないが明らかに軽いPPPDであると診断される例も多い。その際に、では先ず漢方薬から開始してみましようと言言できる点で、抑肝散加陳皮半夏は有益な存在である。SSRI/SNRIを処方したことがない医師でも選択薬となりうる。

また、症例2、3のように、バルプロ酸やアミトリプチリン塩酸塩の投与でもPPPDの改善が得られたが、薬の増量を希望されない場合に、抑肝散加陳皮半夏は追加投与しやすいという利点がある。バルプロ酸単独では不安、緊張症状に対して効果が弱い例でも、抑肝散加陳皮半夏を併用することで不安症状も緩和され、治療に寄与するところは大きい。抑肝散加陳皮半夏は緊張型頭痛、片頭痛、混合型頭痛のいずれにも有効であることも報告されており^{5, 6)}、頭痛とPPPDを併せ持つ患者の治療薬としても適している。

さらに抑肝散加陳皮半夏には1日量7.5gを2回で内服できるKB剤がある。KB剤は服薬コンプライアンス向上につながり、眠前に内服させることで、バルプロ酸やアミトリプチリン塩酸塩と同時併用しやすくなるという利点がある。

最後に、メニエール病でよく処方されるアデノシン三リン酸二ナトリウム水和物顆粒剤は主体がATP製剤で脳神経の興奮をきたす薬剤であり、PPPDの際には効果が無いか、症例1のように症状を悪化させる可能性がある。PPPDを疑う例では安易に処方しないことが望ましい。

【参考文献】

- 1) 堀井 新: 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) の診断と治療. 日耳鼻 123: 170-172, 2020
- 2) 清水利彦: 片頭痛治療のすべて - 病態から見た新しい治療への展望 - 片頭痛の病態overview. 神経治療 35: 295-297, 2018
- 3) 三輪 徹、金丸眞一: 持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD) に対する半夏白朮天麻湯の効果. phil漢方 94: 21-25, 2023
- 4) 清水謙裕: 漢方治療のエビデンス構築 抑肝散、抑肝散加陳皮半夏. JOHNS 39: 640-641, 2023
- 5) 木村容子 ほか: 抑肝散およびその加味方が有効な頭痛の漢方医学的検討. 日東医誌 59: 265-271, 2008
- 6) 関矢信康: 慢性頭痛の予防療法としての抑肝散加陳皮半夏の応用. 日東医誌 58: 277-283, 2008

知っておきたい柴胡加竜骨牡蛎湯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

柴胡加竜骨牡蛎湯の出典は、『傷寒論』（張仲景・3世紀初頭頃）である。

効能又は効果

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

古典に見る柴胡加竜骨牡蛎湯

傷寒論（張仲景・3世紀初頭頃）

傷寒論には「傷寒に罹患して8～9日目で、下痢をさせて胸が張り、胸苦しく、驚きやすく動悸がし、尿が出ず、うわごとを言い、全身が重くて寝返りもできない。柴胡加竜骨牡蛎湯が治療する」と記されている。

柴胡加竜骨牡蛎湯は、急性感染症に罹患して時間が経ち、下痢をさせた後に出現するせん妄様の状態に用いられていた。

柴胡加竜骨牡蛎湯の方剤解説①

上焦邪鬱、逆陰上衝（図1）

柴胡加竜骨牡蛎湯の適応となる病態は、上焦邪鬱、逆陰上衝である。

急性感染症の罹患後数日が経過し、体内に侵入し始めた邪と体内の精気が闘争を始めるが、柴胡・黄芩・半夏で気滯と邪を取り除く。一方で強制的な下痢による消耗に伴い胸部の陽気が失われ、腹部から逆流する陰気が胸部を襲ってくるために動悸やせん妄などの症状が生じるが、茯苓・桂皮・竜骨・牡蛎は心の安定性の回復と逆陰を鎮める。さらに、気を補う人參と邪の排泄を促す大黃がその作用を強める。

柴胡加竜骨牡蛎湯の方剤解説②

肝火凌心

柴胡加竜骨牡蛎湯を慢性期の症状に用いる際のポイントは、肝気鬱結・肝血虚によって起こる「肝火」である。肝の気滯が熱化したものになり肝火となり、また肝の血・陰液が失われると肝の気が相対的に亢進して熱化し肝火となる。そして、肝火が心にまで影響を与え、心神の安定が脅かされる状況が「肝火凌心」であり、イライラ、焦燥に加えて不安、動悸、興奮、不眠、脈弦数や舌尖部赤などの症状が現れる。

柴胡加竜骨牡蛎湯の適応は肝火凌心である（図2：次頁参照）。肝の気の流れを整え、熱を取り除く柴胡・黄芩、熱の心への影響を抑える竜骨・牡蛎、気滯に伴う津液の停滞から生じる痰湿を抑える桂皮・茯苓・半夏・生姜、これらの生薬の副作用を緩和させる働きと心の血を補うことで精神の安定を図る大棗、加えて人參は補気によって消耗からの改善を促し、心の気を補うことで心における肝の熱の影響を防ぐために配合されている。

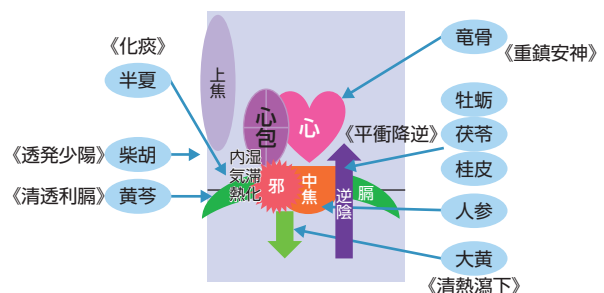
柴胡加竜骨牡蛎湯の医療用漢方製剤には、大黃配合製剤と配合されていない製剤がある。大黃が配合されている製剤は、より気を下に下げ、熱を速やかに取り除くことか

図1 柴胡加竜骨牡蛎湯の方剤解説①

【効能】 疏通上焦・降逆

【症状】 上焦邪鬱、逆陰上衝

【主治】 感染症後数日たってから下痢をさせた後で、胸が張り、胸苦しく、驚きやすく動悸がし、尿が出ず、うわごとを言い、全身が重くて、寝返りもできない。



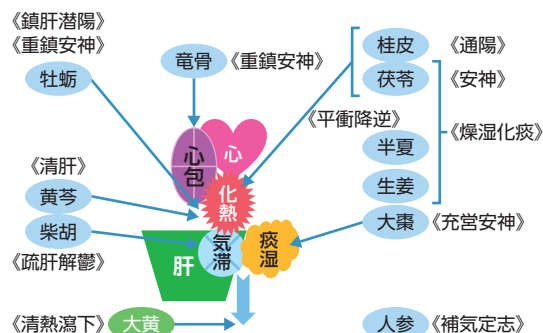
知っておきたい柴胡加竜骨牡蛎湯の基本と臨床のポイント

図2 柴胡加竜骨牡蛎湯の方剤解説②

【効能】重鎮安神 疏肝解鬱、潜陽 清熱除煩

【症状】肝火凌心

【主治】不安、不眠、イライラ、焦燥感、動悸、煩躁、口苦、脈弦滑、舌尖紅黃苔



ら、特に精神の興奮が強い場合に効果的であり、不安、不眠、イライラ、焦燥感、動悸などの症状を速やかに改善させると考えられる。

柴胡加竜骨牡蛎湯の類縁処方 (図3)

● 桂枝加竜骨牡蛎湯

桂枝加竜骨牡蛎湯は、桂枝湯に竜骨と牡蛎が配合された方剤であり、心に宿る神の不安定さを改善する。つまり、驚きやすい、不安になりやすい、動悸を起こしやすいなど

の精神の動揺のしやすさを抑えるために用いられる。

● 加味帰脾湯

加味帰脾湯は、心血虚と気虚などの病態に加えて肝の気滯や熱が合併している病態に対し、心血と気を補い、熱を消散させる。つまり、消耗に伴いエネルギー不足と病的な不安感や熟眠感が生じ、さらに熱感やイライラ、ほてりなどの症状を伴う場合に用いる。

● 抑肝散加陳皮半夏

抑肝散が適応する病態は、肝の気滯を背景に起こった内風であり、自罰的な人にレスポonderが現れやすい。抑肝散に陳皮・半夏が加味された抑肝散加陳皮半夏は、気の停滞が比較的強いことを反映し、抑うつ傾向も合併するような複雑な精神症状にも有効である。

● 大柴胡湯

大柴胡湯の適応は「肝鬱化火」「肝胃不和」であり、イライラ・抑うつなど肝の気滯の症状が熱化して激しい熱感、易怒、顔面紅潮とともに腹痛、便秘などの消化器症状を合併しているときに用いる。

● 柴胡桂枝乾姜湯

柴胡桂枝乾姜湯は、心と肺の津液と陽気の消耗があり、肝の気滯と熱化がある病態が適応であり、消耗や虚弱性を

図3 柴胡加竜骨牡蛎湯の類縁処方との鑑別

桂枝加竜骨牡蛎湯



心神不寧：
精神・意識の不安定な状況

- 心の神の不安定さを改善する。
- つまり、驚きやすい、不安になりやすい、動悸を起こしやすいなどを改善する。

加味帰脾湯



心血虚：
病的不安（予期不安）、熟眠障害

- 心血虚、気虚があるところに肝の気滯や熱が合併しているのを、心血と気を補い、熱を消散させる。
- つまり、消耗に伴いエネルギー不足と病的な不安や熟眠障害が生じる。

抑肝散加陳皮半夏



肝の気滯：
イライラ、抑うつ
内風：
突発的な情動発作

- 抑肝散は、肝の気滯を背景に起こった内風（気の過剰運動）に使用される。
- つまり、我慢、イライラによって起こる突発的な情動発作、自罰的な性格傾向。
- 歯ざしり、レム睡眠障害。
- 抑肝散加陳皮半夏は気鬱（気の抑うつ傾向の強い気滯）の合併例に特に有効。

大柴胡湯



肝鬱化火：
肝の気滯が熱に変化
肝胃不和：
肝の気滯が消化管に影響

- 肝鬱化火、肝胃不和に対して疏肝解鬱、清熱瀉下する。
- つまり、イライラ・抑うつなどから、激しい熱感、易怒、顔面紅潮、腹痛、便秘が生じる。

柴胡桂枝乾姜湯



胸部陰陽両虚：
病的不安（予期不安）、不眠、動悸

- 肝の気滯：
イライラ、抑うつ
- 気の熱化：
易怒、興奮などの陽性症状
- 心肺の津液と陽気の消耗があり、肝の気滯と熱化が相対的に生じている。
- つまり、消耗に伴い、動悸・不眠・予期不安、ほてり、冷え、軽い興奮。

背景に生じることがポイントである。つまり、消耗・虚弱性に伴い、動悸、不眠、予期不安、ほてり、冷え、軽い興奮が生じるが、その熱の症状は柴胡加竜骨牡蛎湯に比して比較的軽いことが特徴である。

柴胡加竜骨牡蛎湯の臨床成績

柴胡加竜骨牡蛎湯は抑うつ症状に対する有効性をメタ解析した報告で、その有効性が示されている。特に柴胡加竜骨牡蛎湯とSSRIおよびSNRIとの併用群は、それぞれの単独群に比して有効であった¹⁾。

また、脳卒中後の抑うつ症状は抗精神病薬や抗うつ薬が効きにくいことが知られているが、柴胡加竜骨牡蛎湯の抗うつ薬との併用が有効であることがメタ解析の結果から示されている²⁾。

現代医療における柴胡加竜骨牡蛎湯の臨床応用

● 症例1 76歳 男性、主訴：不穏(図4)

本症例は典型的なICUのせん妄だが、一般的なせん妄の管理(抗精神病薬、環境調整)は無効であり、さらに抗精神病薬の使用で過鎮静などをきたすことから、漢方治療を試みた。

上焦邪鬱、逆陰上衝と弁証し、『傷寒論』に記されているような急性感染症に伴って起こるせん妄状態と判断し、柴胡加竜骨牡蛎湯を通常量よりも多め(15g)に経管投与したところ、その日の夜から最低限の睡眠剤で入眠できるようになり、不穏は改善した。

急性期のせん妄症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯は非常

図4 症例1 76歳 男性

【主 訴】 不穏

【現病歴】 下肢壊死性筋膜炎に伴う敗血症性ショックで入院し、集中治療室管理を行っていた(筋膜切開、抗菌薬投与、輸液管理、昇圧剤管理、など)。全身状態は改善傾向となったが、不眠、不穏でじっとしておれず、夜間の頻回なナースコール、看護に対する抵抗、意味不明の黒声などがみられるようになった。抗精神病薬を投与したが、昼夜逆転が起こり、症状コントロールは困難となっていた。

【現症・漢方的所見】(現症は鎮静傾向の際に診察) 傾眠傾向だが、触れると覚醒し、しきりに身をよじって動こうとし、抵抗しようとする。目の力はやや弱い。顔色は赤くない。

脈診：弦数有力 按じてやや無力

舌診：舌質やや紅(口を開けたとき観察)

腹診：両側胸脇苦満、心下動悸

【弁 証】 上焦邪鬱、逆陰上衝

に速やかな効果を示すが、本症例はその典型例と思われる。

● 症例2 32歳 男性、主訴：動悸・不安(図5)

本症例は、現代医学的にはパニック症候群の診断に近いと思われる。肝火凌心と弁証し、柴胡加竜骨牡蛎湯を投与したところ、投与開始1週間弱で不安感が軽減し始め、2週間では日常的な運転に困らない程度になった。

● 症例3 52歳 女性(図6)

本症例は、いわゆる更年期症候群のホットフラッシュである。肝火凌心と弁証し、柴胡加竜骨牡蛎湯の2週間の服用で症状は改善傾向となったが、2ヵ月後に再度症状の増悪が認められた。一般に漢方薬の処方で症状がある程度改善しても再燃する場合、隠れた背景の病態の治療がうまくいっていないことが考えられる。本症例は、肝血虚の合併と考えて、柴胡加竜骨牡蛎湯に四物湯を併用し速やかな症状の改善を認めた。

● 症例4 32歳 男性、主訴：不安、動悸、焦燥感、不眠(図7：次頁参照)

本症例は、肝火凌心と弁証し、柴胡加竜骨牡蛎湯を処方

図5 症例2 32歳 男性

【主 訴】 動悸・不安

【現病歴】 運送業でトラックの長距離運転を行っていた。2ヵ月前に、高速道路を運転中に両腕がこわばる感じが出現してから、高速道路を運転すると両腕のこわばり感、動悸、不安感が出現するため、長距離運転ができない。

【現症・漢方的所見】 不安を感じると動悸、息苦しい感じがする。イライラする、焦りを感じる。入眠困難。眼のギラツキあり。疲労での症状の変化なし。便秘あり。

脈診：両側弦脈、数脈

舌診：舌苔黄色

腹診：左胸脇苦満、心下動悸あり

【弁 証】 肝火凌心

図6 症例3 52歳 女性

【主 訴】 48歳頃よりホットフラッシュ、発汗、倦怠感があり、ホルモン療法を受けたが、症状のコントロールが難しく、受診した。

【現病歴】 高血圧症

【現 症】 顔が発作的に赤くなり、頭頸部から汗が吹き出る。その際に動悸も起こる。イライラあり、興奮して落ち着かない。便秘あり。眼のギラツキあり。入眠困難。下肢の攣り、爪の割れやすさも気になる、月経量が減っている。

脈診：両側弦脈、数脈

舌診：舌質紅

腹診：両側胸脇苦満、腹直筋緊張あり

【弁 証】 肝火凌心

知っておきたい柴胡加竜骨牡蛎湯の基本と臨床のポイント

したところ、3週間の服用でイライラ、動悸は改善してきた。本症例は既に精神科にて適応障害の診断で抗不安薬などの処方を受けていたが、柴胡加竜骨牡蛎湯の併用で速やかに症状は改善した。しかし、不安感、焦燥感、眠りの症状の改善が乏しかったことから、胆気収斂不足・心血虚の合併を考えて柴胡加竜骨牡蛎湯に酸棗仁湯を併用したところ、症状の大半をコントロールできるようになった。

● 症例5 38歳 男性、主訴：呼吸困難感(図8)

本症例は、典型的なCOVID-19の合併症としての体位性頻脈症候群と診断した。肝火凌心、瘀熱と弁証し、柴胡加竜骨牡蛎湯にサフランを併用したところ、1週間後にはtiltテストでも心拍数は10/分程度の上昇と体位性頻脈の診断を満たさない程度まで改善した。さらに桂枝茯苓丸を併用したところ、4週間後には職場復帰できた。

柴胡加竜骨牡蛎湯の諸症状への応用

柴胡加竜骨牡蛎湯の症状への応用を図9に示す。

図7 症例4 32歳 男性

【現病歴】 私生活の変化(結婚など)があった。地震を体験し、余震で恐怖が生まれ、少しの揺れでも恐怖を抱くようになり、熟眠できない状況になり疲れていた。年度替わりに交代した上司との折り合いが悪く、ストレスがたまるようになり、常に不安感、焦燥感が出現するため受診した。

【現 症】 常に不安・焦燥感があるが、仕事のことを考えると症状が増悪し、動悸もしてくる。疲れているのに入眠できず、目が冴える。睡眠薬を服用すると悪夢を見てうなされ、中途覚醒し寝た気がしない。イライラして押さえられない、胸苦しさがある。恐怖感があり、物事を決められない。ため息が多く、呼吸が促迫する。顔は赤く、眼も充血傾向。

脈診：両側弦 按じてやや無力

舌診：舌質紅

腹診：両側胸脇苦満、心下動悸

【弁 証】 肝火凌心

図8 症例5 38歳 男性

【主 訴】 呼吸困難感

【現病歴】 2023年秋にCOVID-19罹患。7日後、肉体労働中に呼吸困難感発症。COVID-19発症後36日後に当科を紹介受診した。

【現 症】 安静臥位：心拍数 66、血圧 118/74mmHg
立位2分：心拍数 108、血圧 100/50mmHg、SpO2:99%
呼吸音：ラ音なし、心音：雑音なし、一般採血、心電図・心エコー、胸部CT異常なし

【現症・漢方的所見】 ベッドから起き上がるだけで息切れ、動悸がする。焦燥感あり。食欲はある。便秘なし。眠のギラツキあり。

脈診：脈弦

舌診：舌質やや紅 舌苔黄色少量 舌下静脈怒張あり

腹診：心下痞硬 両側胸脇苦満あり

【弁 証】 肝火凌心、瘀熱

柴胡加竜骨牡蛎湯の要点 (図10)

柴胡加竜骨牡蛎湯の適応となる病態は「肝火凌心」である。

類縁処方との鑑別点について、桂枝加竜骨牡蛎湯は、精神の動揺のしやすさが中核にある。

抑肝散・抑肝散加陳皮半夏は、精神的なストレスを我慢したことに伴う身体化と感情失禁様の情動発作がその症状の中核にある。

加味帰脾湯は、消耗に伴うエネルギー不足と病的な不安(予期不安や全般性不安障害などの不安)、また熟眠障害に加えて、焦燥、ほてりなどを伴う。

大柴胡湯は、肝の気滯から熱に変わる、イライラ、抑うつ、激しい熱感、怒りやすさ、顔面の紅潮、加えてそれが消化器症状としての腹痛や便秘などに波及する病態である。

柴胡桂枝乾姜湯は、柴胡加竜骨牡蛎湯よりもより激しい消耗、もしくは元々の虚弱性、これに伴う動悸やほてりや冷えなどの自律神経症状、そこに不安、予期不安、軽い興奮などの症状として現れてくる。

図9 柴胡加竜骨牡蛎湯の諸症状への活用

- 不眠症(入眠困難、中途覚醒、悪夢)
- 神経症状(イライラ、不安、動悸、不眠)
- 更年期神経症(イライラ、不安、動悸、不眠)
- 甲状腺中毒症に伴う動悸、神経症状(イライラ、憂うつ)

図10 柴胡加竜骨牡蛎湯の要点

- 肝火凌心：過覚醒、不安、焦燥、動悸、イライラ

《他の処方との鑑別点》

桂枝加竜骨牡蛎湯：精神の動揺のしやすさ

抑肝散・抑肝散加陳皮半夏：がまんしたことによる身体化と、感情失禁

加味帰脾湯：消耗に伴いエネルギー不足と病的な不安や熟眠障害、焦燥、ほてり

大柴胡湯：イライラ・抑うつなどから、激しい熱感、易怒、顔面紅潮、腹痛、便秘が生じる

柴胡桂枝乾姜湯：消耗に伴う、動悸・ほてり・冷え、不眠・予期不安、軽い興奮

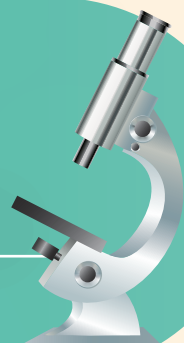
参考文献

- 1) Yang Zhao, et al.: Front Pharmacol. 2023 Sep 21;14:1257617. doi: 10.3389/fphar.2023.1257617. eCollection 2023.
- 2) Chan-Young Kwon, et al.: Sci Rep. 2019 Oct 10;9(1):14536. doi: 10.1038/s41598-019-51055-6.

気腫性病変モデルマウスの 肺気腫および肺老化に対する 人參養栄湯の作用 (2)

クラシエ株式会社 漢方研究所

下山 泰輝、嶋田 裕己、道原 成和、千葉 殖幹



はじめに

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は、呼吸困難を主症状とする進行性の肺・気道疾患である。その病態は、タバコ煙などに含まれる有害物質により、気道に慢性的な炎症が生じ気管支の狭窄が進行することから始まる。さらに、気道末梢で肺胞を構成する肺上皮細胞では細胞死や老化が誘発され、肺の構造破壊と機能低下も引き起こし、結果として呼吸困難を呈する。

厚生労働省の統計によると、2023年にCOPDで治療を受けている患者は全国で38万2,000人であり、年々増加傾向にある。さらに大規模疫学調査¹⁾では、40歳以上の日本人でCOPD症状を有する者は約530万人にのぼると推定され、未診断の潜在患者が多数存在することが示唆されている。また、COPDによる死亡者数も一貫して増加し、2023年には1975年の約4.3倍に達している。

一方興味深いことに、COPDの主原因(9割以上)である習慣的な喫煙率は、1975年をピークに一貫して減少しており、特に2003年から2023年の20年間で27.7%から15.7%へと半減している²⁾。COPDは20年程度の喫煙歴を経て発症する疾患であるため、過去の喫煙者の増加が現在の死亡者数の上昇に寄与している可能性も考えられる。しかし、習慣的喫煙者の95%が20代以下で喫煙を開始しており、特に70代以上のCOPD患者の割合が多いこと²⁾、さらに近年の急速な高齢化を考慮すると、COPD診断の増加要因として「老化」の関与が強く示唆される。このため近年では、COPDは単なる喫煙関連疾患ではなく、喫煙を起因としつつも加齢に伴う病態変化を反映する「老化関連疾患」として再定義されつつある。

実際、喫煙を伴わない自然老化モデルでも、肺胞壁の破壊や肺胞空域の拡大といった組織像が報告されている^{3, 4)}。これは、老化肺組織では、老化細胞が蓄積し、これらの細胞が炎症性サイトカインやプロテアーゼなどを分泌するSASP(Senescence-Associated Secretory Phenotype)を形成することで、慢性炎症に続く組織修復の破綻が引き

起こされるためと考えられている。さらに、加齢だけでなくCOPDの原因であるタバコ煙曝露に伴う慢性炎症は、それだけで肺組織の老化を著しく促進し、肺機能を低下させることが、多くの研究で示されている^{5, 6)}。

一方、加齢とタバコ煙などのCOPD誘導の併存に関しては、やや議論は残るものの、肺への炎症細胞の浸潤増加、プロテアーゼ活性の上昇、気腔の顕著な拡大、弾性線維分解、肺コンプライアンスの増加、気道のリモデリングの顕著な増加が認められている。これに対し、同じCOPD誘導を行った若齢個体では、病態の進行が緩やかであることが報告されている^{7, 8)}。さらに、老化細胞の除去がCOPDの病態改善に寄与することも報告されており^{9, 10)}、様々な要因による肺組織の老化そのものがCOPDを増悪させることが明確になってきた。

このため、近年のCOPD治療法の開発において、抗老化を標的とした薬理的介入が注目されている。特に、老化細胞を選択的に除去するセノリティクスや、ミトコンドリア活性化薬、抗酸化物質、AMPK活性化剤、GDF11活性化剤などの開発が進められている。

一方、この流れの中で漢方薬の抗酸化・抗炎症作用を通じた老化病態の軽減効果にも関心が高まっている。中でも人參養栄湯は、生体での高い抗酸化作用や炎症抑制作用、ミトコンドリアの機能改善作用も報告されている¹¹⁻¹⁵⁾。この処方、虚弱者の体力低下や食欲不振、疲労倦怠、貧血の改善などの効能をもち、近年は老化関連疾患への応用が進んでいる。COPDに対する基礎研究では、肺胞破壊抑制や呼吸機能の改善が報告され、臨床研究でも、高齢COPD患者の疲労倦怠感の軽減、咳症状改善、運動耐容能の改善などへの寄与が示されている。

以前にわれわれは、加齢マウスに炎症性COPD誘導を重ねたモデルで、人參養栄湯による肺状態の改善を報告していた。そこで、本研究では同モデルを使って、肺組織老化に対する人參養栄湯の作用を検討したので報告する。

試験方法と結果

人参養栄湯の持続投与がPPE誘発性COPDモデルマウスの肺構造および炎症に与える影響

〈方法〉

80週齢(雄)のC57BL6/Jマウス(ジャクソンラボラトリー)を導入し、porcine pancreatic elastase (PPE, 4.0U/匹)を経肺投与して気腫性モデルを作製した。投与後4日目から、健常群(MF固型飼料)、モデル群(MF固型飼料)、人参養栄湯1%混餌群(人参養栄湯エキス1%含有MF固型飼料)、人参養栄湯3%混餌群(人参養栄湯エキス3%含有MF固型飼料)に分け、混餌投与を開始した。混餌開始後20週で解剖し、肺を採取した。左肺はPFA固定後に免疫染色を行い、老化マーカーである β -galactosidase (β -gal)の陽性率を算出した。なお、群間の有意差検定にはDunnett testを用い、危険率5%未満($p < 0.05$)を有意差ありと判断した。

〈結果〉

COPD病態モデルにおける肺組織の老化マーカーとして β -galを測定した。その結果、モデル群では β -gal陽性面積が有意に上昇し、肺組織における老化細胞の増加が示唆された。一方、人参養栄湯3%混餌群では、陽性面積が有意に低下し、老化細胞の増加が抑制されたことが確認された(図)。

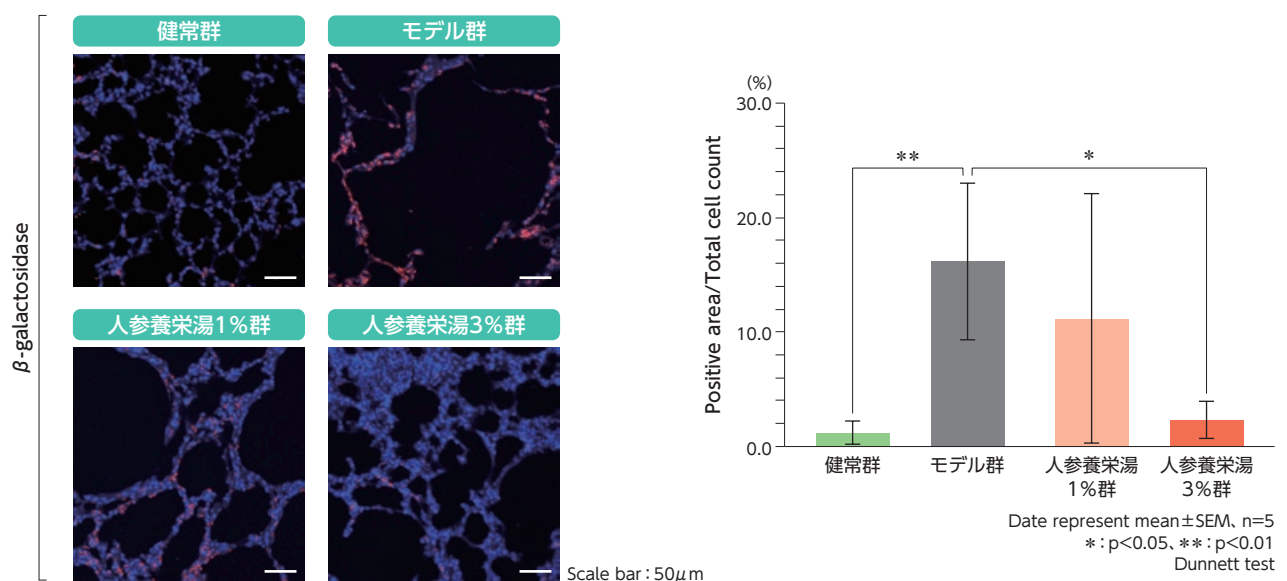
考察とまとめ

加齢と喫煙は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の発症と進行における主要な危険因子として広く認識されている。近年、COPDの病態は、肺の老化が加速された状態であるとする研究が増えている。成人では、肺機能が加齢に伴い徐々に低下するが、このプロセスは呼吸に伴う酸化ストレスの自然発生や、肺における老化細胞蓄積による慢性炎症と関連している。タバコ煙は、この自然な老化プロセスをさらに悪化させ、酸化ストレスによるDNA損傷を介したストレス誘発性細胞老化や老化性炎症SASPを加速させることが知られている¹⁶⁾。

自然老化モデルにCOPD誘導を短期間(3ヵ月程度)実施した場合、呼吸機能の低下や肺組織の破壊が若齢マウスと比較して顕著に増悪することが複数の研究で報告されている^{7, 8)}。これは、加齢に伴いすでに細胞老化や慢性炎症が進行している肺組織が、COPD刺激という追加的な負荷を受けることで、より急速に病態を悪化させることを示している。つまり、加齢はCOPDに対する感受性を高め、病態の進行を加速させる「増悪因子」であると考えられ、臨床像とも一致する。

一方で、COPD誘導刺激が長期間(6ヵ月以上)に及ぶ場合、肺の老化マーカーの上昇や組織破壊は確認できるものの、若齢マウスとの差は確認できなかったとする報告も存在する^{17, 18)}。これらの一見矛盾する結果は、長期にわたる強力なCOPD誘導が若齢マウスにおいても加齢マウスと同程度の大きなダメージを肺に蓄積させ、相対的に加齢という要因が目立たなくなっている可能性も考えられる。しかし、COPDは約20年にわたる喫煙習慣の末に発症す

図 β -galactosidase陽性細胞率



ることを踏まえると、患者は上記報告との似た状態とも考えられ、加齢と喫煙の病態への寄与割合については、依然として議論の余地があると考えられる。

われわれはこれまでに、若齢個体のエラストーゼCOPD誘導モデルにおいて、人參養栄湯が肺胞構造の破壊を抑制することを確認している¹⁹⁾。これは人參養栄湯が、加齢に依存しないケースでもCOPD様の炎症性肺胞崩壊を軽減する可能性を示している。

また、前回の本誌での報告では、老化促進マウスの加齢に伴う自然肺胞崩壊と、自然老化マウスに対するCOPD誘導による肺胞破壊モデルの両方とも、人參養栄湯が抑制することを報告しており、さらに老化促進マウスでは、肺の老化指標であるテロメア短縮も低減させていた²⁰⁾。

本研究では、自然老化と炎症老化を併存するモデルで、人參養栄湯が肺の老化指標である β -gal活性を低減させることを示した。なお、テロメアではなく組織 β -galを使うのは、本モデルでは肺に炎症細胞が多く浸潤し、そのテロメア活性が検出されるためである。これらの結果は、臨床のCOPD病態により近い、自然老化と炎症性老化を組み合わせた二つの異なる肺老化プロセスにおいても、人參養栄湯が対応できる可能性を示した。

人參養栄湯が肺老化を抑制したメカニズムについては、まだ明確にはできていない。前回の報告では、自然老化マ

ウスに対するCOPD誘導において、人參養栄湯がIL-6などの炎症因子を抑制していることを示した。これは、老化細胞の蓄積によるSASPを抑制した可能性とともに、COPD誘導による肺局所の炎症を抑制することで炎症性に老化細胞が増加するのを防いだ可能性が考えられる^{20,21)}。

また近年、老化モデル(自然老化、Klotho欠損、SAMP8)に人參養栄湯を投与で、酸化ストレスや老化指標、慢性炎症の改善が報告されている。具体的には、筋肉における酸化ストレスの抑制およびテロメア長の延伸、炎症性サイトカイン抑制によるSASPの緩和^{22,23)}、さらに脳皮質や血中の酸化ストレス抑制も確認されている。さらに、PGC-1 α の発現を亢進させ、ミトコンドリア機能を改善することで細胞のエネルギー代謝を改善することも報告されており²⁴⁾、これらの作用が肺にも及び、老化細胞の蓄積を緩和し、組織の恒常性維持および再生能力の回復に寄与した可能性がある。

今後の研究では、人參養栄湯が具体的にどのような分子メカニズムで老化細胞の蓄積を抑制するのか、あるいは老化細胞を除去する能力があるのかを、詳細に解明することが求められ、これらは、加齢性疾患としてのCOPDに対する新たな治療戦略の確立に、重要な知見となると考えられる。

【参考文献】

- 1) Fukuchi Y, et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*. 2004 Nov;9(4):458-65. doi: 10.1111/j.1440-1843.2004.00637.x. PMID: 15612956.
- 2) 厚生労働省「令和5年 国民健康・栄養調査」第3部 生活習慣調査の結果 p161~p196 https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryou/kenkou/eiyou/r5-houkoku_00001.html
- 3) Verbeken EK, et al.: Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. *Chest*. 1992 Mar;101(3):793-9. doi: 10.1378/chest.101.3.793. PMID: 1541148.
- 4) Schulte H, et al.: Age-Related Structural and Functional Changes in the Mouse Lung. *Front Physiol*. 2019 Dec 4;10:1466. doi: 10.3389/fphys.2019.01466. PMID: 31866873; PMCID: PMC6904284.
- 5) Tsuji T, et al.: Alveolar cell senescence in patients with pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Oct 15;174(8):886-93. doi: 10.1164/rccm.200509-1374OC. Epub 2006 Aug 3. PMID: 16888288.
- 6) Subedi S, et al.: Cellular senescence in chronic obstructive pulmonary disease: Molecular mechanisms and therapeutic interventions. *Ageing Res Rev*. 2025 Aug;110:102813. doi: 10.1016/j.arr.2025.102813. Epub 2025 Jun 24. PMID: 40571131.
- 7) John-Schuster G, et al.: Inflammation increases susceptibility to cigarette smoke-induced COPD. *Oncotarget*. 2016 May 24;7(21):30068-83. doi: 10.18632/oncotarget.4027. PMID: 26284585; PMCID: PMC5058664.
- 8) Pierre A, et al.: Impact of aging on inflammatory and immune responses during elastin peptide-induced murine emphysema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019 Apr 1;316(4):L608-L620. doi: 10.1152/ajplung.00402.2018. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30675803.
- 9) Kaur G, et al.: Clearance of senescent cells reverses the cigarette smoke-induced lung senescence and airspace enlargement in p16-3MR mice. *Ageing Cell*. 2023 Jul;22(7):e13850. doi: 10.1111/ace1.13850. Epub 2023 Apr 20. PMID: 37078230; PMCID: PMC10352560.
- 10) 三河隆太: マウスにおける老化細胞除去は肺気腫関連疾患を改善する。基礎老化研41; 45-48, 2017
- 11) Egashira T, et al.: Studies on pharmacological properties of Ninjin-yoei-to. Report 1. Free radical scavenging ability of Ninjin-yoei-to. *J Trad Med*, 16 (1999), pp. 108-115
- 12) Egashira T, et al.: TChanges of materials that scavenge 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals in plasma by per-oral administration of Kambo medicine, Ninjin-yoei-to in rats. *J Pharm Pharmacol*. 2003 Mar;55(3):367-71. doi: 10.1211/002235702711. PMID: 12724043.
- 13) Sugihara T, et al.: Ninjin'yoeito suppressed the onset of arthritis, pain, and muscle atrophy in rheumatoid arthritis model mice. *Front Pharmacol*. 2022 Dec 19;13:974380. doi: 10.3389/fphar.2022.974380. PMID: 36601050; PMCID: PMC9806168.
- 14) Murata K, et al.: Ninjin'yoeito ameliorated cigarette smoke extract-induced apoptosis and inflammation through JNK signaling inhibition in human lung fibroblasts. *BMC Complement Med Ther*. 2022 Mar 31;22(1):96. doi: 10.1186/s12906-022-03574-5. PMID: 35361188; PMCID: PMC8973640.
- 15) 武田宏司: *In vitro*における人參養栄湯のミトコンドリア量に対する作用。薬理と治療 46: 1347 - 1352, 2018
- 16) Nyunoya T, et al.: Cigarette smoke induces cellular senescence. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2006 Dec;35(6):681-8. doi: 10.1165/rcmb.2006-0169OC. Epub 2006 Jul 13. PMID: 16840774; PMCID: PMC2643295.
- 17) Rashid K, et al.: Lung cellular senescence is independent of aging in a mouse model of COPD/emphysema. *Sci Rep*. 2018 Jun 13;8(1):9023. doi: 10.1038/s41598-018-27209-3. PMID: 29899396; PMCID: PMC5998122.
- 18) Zhou S, et al.: Aging does not enhance experimental cigarette smoke-induced COPD in the mouse. *PLoS One*. 2013 Aug 2;8(8):e71410. doi: 10.1371/journal.pone.0071410. PMID: 23936505; PMCID: PMC3732225.
- 19) 嶋田裕己 ほか: COPDモデルマウスに対する人參養栄湯の有効性検討。第42回和漢医薬学会学術大会要旨集 P1-1, 2025
- 20) 下山泰輝 ほか: 気腫性肺変モデルマウスの肺気腫および肺老化に対する人參養栄湯の作用。phl漢方 94: 30-33, 2023
- 21) Shimoyama T, et al.: *Ninjin'yoeito* ameliorated PPE-induced pulmonary emphysema and anxiety/depressive-like behavior in aged C57BL/6J mice. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 10;13:970697. doi: 10.3389/fphar.2022.970697. PMID: 36299904; PMCID: PMC9589273.
- 22) Amitani H, et al.: Impact of Ninjin'yoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic (kl/kl) mice. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 24;13:973897. doi: 10.3389/fphar.2022.973897. PMID: 36353482; PMCID: PMC9637981.
- 23) Otsuka S, et al.: Ninjin'yoeito reduces fatigue-like conditions by alleviating inflammation of the brain and skeletal muscles in aging mice. *PLoS One*. 2024 May 20;19(5):e0303833. doi: 10.1371/journal.pone.0303833. PMID: 38768175; PMCID: PMC11104581.
- 24) Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 α Expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 27;15:3063-3077. doi: 10.2147/COPD.S280401. PMID: 33273811; PMCID: PMC7708308.

服薬コンプライアンス

クラシエの漢方

向上を目指して 粒が小さい細粒剤

クラシエ KB2 スティック 1日2回^{※1}の漢方



湯剤を
抽出方法
を目指した
選択

85.4%の方が

1日2回製剤が良い^{※3}

と回答¹⁾

生薬の配合量
と種類に着目



小さな飲み口^{※4}

こだわりの品質

賦形剤を少なくし
エキスの含有率を
高めた製剤^{※2}

暮らしに寄り添う漢方へ。

※1 適量、成人1日量を2～3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。※2 厚生労働省：医療用漢方エキス製剤の取り扱いについて（厚生省薬務局審査課長通知、漢審2第120号、1985）以前以後を比較。※3 1日2回のほうがよい」「どちらかといえば1日2回のほうがよい」と回答した方の合計。※4 旧品は飲み口が50mm、現行品は24.3mm。

1) 一般生活者を対象としたインターネット調査（n=103） 調査時期：2023年12月
調査会社：株式会社インテージヘルスケア 調査本体：クラシエ薬品株式会社

クラシエ薬品株式会社 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20
〔文庫請求先〕医薬学術統括部 TEL 03(5446)3352 FAX 03(5446)3371
〔製品情報お問合せ先〕お客様相談センター TEL 03(5446)3334 FAX 03(5446)3374
〔受付時間〕10:00～17:00（土、日、祝日、弊社休業日を除く）

2024年1月作成