

phil漢方

No. 113

特別対談

認知症・フレイルの治療に 漢方を活かす考え方

— 抑肝散加陳皮半夏と
人參養榮湯を中心に —



漢方臨床レポート

- 認知症患者と介護者による抑肝散加陳皮半夏の同服効果についての検討
- 神経障害性疼痛によるしびれに対する八味丸の使用経験
- 八味地黄丸が有効であった2症例 — 典型例と応用例 —
- 転移性乳癌治療における倦怠感と食欲不振に対して人參養榮湯が有用であった症例
- 脳神経外科・脊椎脊髄外科診療で有用な漢方薬処方
- 関節水腫を伴う変形性膝関節症に対し防已黄耆湯が著効した2例

特別対談

認知症・フレイルの治療に漢方を活かす考え方

— 抑肝散加陳皮半夏と人参養栄湯を中心に — … 3

秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター／秋田県立循環器・脳脊髄センター もの忘れ診療科 大田 秀隆
神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医科学分野 認知症・高齢者総合内科 教授 眞鍋 雄太

漢方臨床レポート

認知症患者と介護者による

抑肝散加陳皮半夏の同服効果についての検討 … 9

社会医療法人文珠会 亀田北病院 宮澤 仁朗

神経障害性疼痛によるしびれに対する八味丸の使用経験 … 12

ベイサイド南船橋整形外科 岩下 哲

八味地黄丸が有効であった2症例 — 典型例と応用例 — … 14

東京女子医科大学附属東洋医学研究所 河尻 澄宏

転移性乳癌治療における倦怠感と食欲不振に対して

人参養栄湯が有用であった症例 … 16

滋賀医科大学 地域医療教育研究拠点／独立行政法人 地域医療機能推進機構 滋賀病院 乳腺外科 梅田 朋子

脳神経外科・脊椎脊髄外科診療で有用な漢方薬処方 … 20

やすはらクリニック 安原 隆雄

関節水腫を伴う変形性膝関節症に対し防己黄耆湯が著効した2例 … 22

医療法人社団松永医院 中嶋 伸

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ^⑭

知っておきたい六君子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

人参養栄湯は老化に伴う小腸吸収面(絨毛・上皮糖衣)の
退行を抑制する … 29

クラシエ株式会社 漢方研究所 足原 佑弥、高野 恭平、河口 恵、道原 成和、千葉 殖幹

(2026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

認知症・フレイルの治療に 漢方を活かす考え方

— 抑肝散加陳皮半夏と人參養榮湯を中心に —

秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター
センター長・教授／
秋田県立循環器・脳脊髄センター
もの忘れ診療科 部長
大田 秀隆 先生

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

高齢患者には生理的な老化の上に病的な老化が様々な形で加わっており、老化に由来する臓器障害が一人の個体に複数存在するという特徴がある。そのような特徴を有する高齢者が急増する近年において、全人的にアプローチする漢方治療の有用性が広く注目されている。そこで今回は、秋田県における高齢者医療のフロントランナーとして活躍されている秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター センター長・教授の大田秀隆先生と、認知症専門医として長年、認知症の漢方治療のご研究をされ、さらに医科歯科連携の重要性を提唱されている神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医科学分野 認知症・高齢者総合内科 教授の眞鍋雄太先生に、高齢者医療の中でも特に認知症とフレイルを取り上げて漢方治療をどのように活かすかをテーマにご対談いただいた。

I 高齢者医療への取り組みの実際

大田 秋田県はご承知のとおり、日本一の少子高齢化を迎えている県です。そこで、秋田県・秋田県医師会・秋田大学では三位一体での取り組みとして2018年に「高齢者医療先端研究センター」を設置しました。現在は、「疫学研究・行政連携」「臨床」「基礎研究」の三本の柱を軸に、高齢者医療の課題解決に向けた多角的な取り組みを行っています。

疫学研究・行政連携では、秋田県庁と緊密に連携しながら、認知症の最大のリスク因子である「難聴」に着目した事業を展開しています。高齢者の難聴に対する早めの気づきを促すことで、認知機能低下の早期発見と早期対応につなげる地域モデルの構築を進めています。

臨床では、地域の基幹病院である秋田県立循環器・脳脊髄センターに「もの忘れ診療科」を立ち上げました。この外来では、最先端の治療はもちろんのこと、早期診断から最新のバイオマーカー診療、そして超早期治療へとつなげる臨床体制を実践しています。

基礎研究では、加齢に伴うフレイルや認知機能低下がどのようなバイオリジカルなメカニズムで起こるのかを自然加齢マウスを用いて探求しています。

このような取り組みを通じて、何らかのモデルのようなものを打ち出すことができればよいと考えています。

眞鍋 高齢者医療のフロントランナーとしての大田先生の、そして秋田大学のご活躍が期待されます。

私たちの三本の柱は、「臨床」「研究」「教育」です。そして、そのすべてに関わるのが「医科歯科連携」です。



眞鍋 雄太 先生

2001年 藤田保健衛生大学 (現 藤田医科大学) 医学部 卒業
 2007年 藤田保健衛生大学大学院 内科系医学研究科博士課程 修了
 2009年 東京都精神医学総合研究所 神経病理へ国内留学
 2011年 藤田保健衛生大学病院総合診療内科 講師
 2012年 順天堂高齢者医療センター/ PET-CT認知症研究センター 准教授
 2013年 横浜新都市脳神経外科病院 内科・認知症診断センター 部長
 2017年 藤田保健衛生大学救急総合内科 客員教授
 2018年 神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医学分野 教授

研究では、認知症性疾患を専門とする私が歯科研究者と一緒に、認知症性疾患と口腔機能の関連をテーマに研究を進めています。たとえば、咀嚼と前頭葉機能の関係を認知症性疾患の患者さんで検討したところ、レビー小体病の患者さんに咀嚼介入することで前頭葉機能が改善したことを確認しています。さらに、レビー小体病に対する理学療法的アプローチの効果を咀嚼介入群と非介入群とで比較検討する研究を進めています。

教育では、大学院生に認知症性疾患についてレクチャーをしています。また、学部1年生を対象に医科歯科連携の重要性を、3年生には神経内科学の講義で認知症性疾患と

歯の問題についての教育をしています。

臨床では、日本認知症学会の専門医として地域の医療機関からご紹介いただく患者さんを診断し、レビー小体病や抗アミロイドβ抗体薬の適応患者さんは私が継続治療しますし、それ以外の患者さんは地域の先生方にお戻りするような形での地域連携も進めています。また、地域における認知症性疾患の啓発活動も積極的に行っています。

大田 医科歯科連携は非常に重要だと思います。私どものセンターでは全学部の先生方と連携をしており、口腔機能について研究されている総合環境理工学部の先生にも参画いただいています。その他にも社会学をご専門とされている教育文化学部の先生などにも参画いただくことで、高齢者の社会における問題点を炙り出そうとしています。

この中で見えてくる高齢者医療の最大の課題は、「単一の臓器や疾患だけを診ていては対応しきれない」ということです。多くの高齢患者さんは認知機能の低下に加えて、筋力低下や精神的なアパシー、食欲不振など複数のフレイル病態を抱えています。このような高齢者の機能低下に対して、西洋医学的なアプローチだけでなく、漢方治療の応用や生活環境までを含めた包括的なアプローチが必要であると考えています。

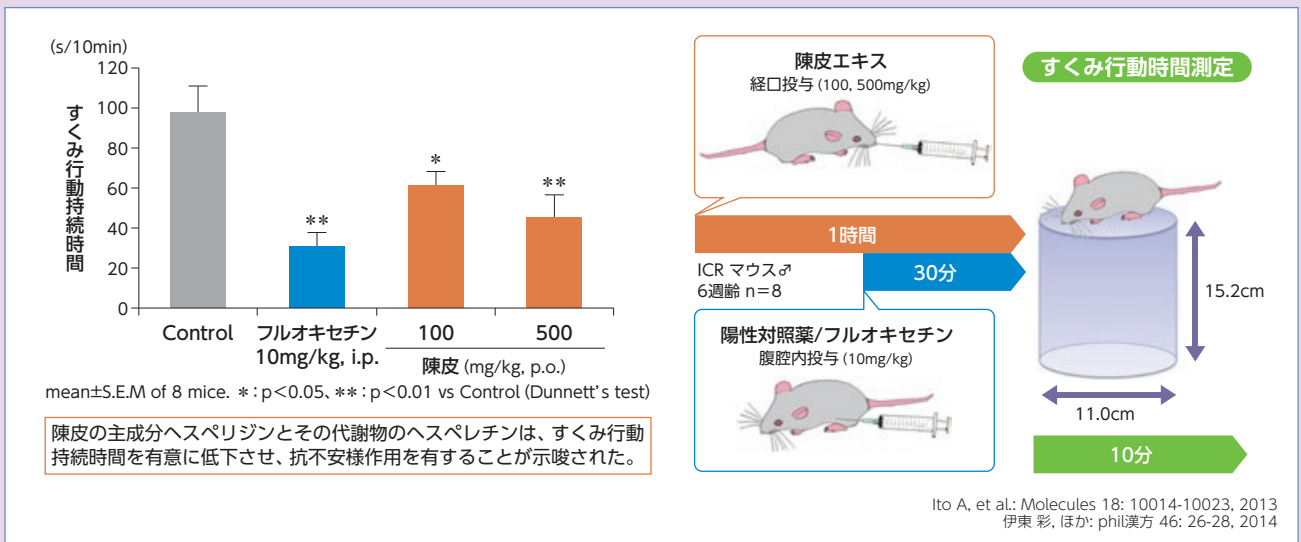
II 認知症診療における漢方治療の実際 —抑肝散加陳皮半夏を中心に—

認知症BPSDに対する抑肝散加陳皮半夏

大田 眞鍋先生は認知症の専門医のお立場で、認知症の漢方治療について長年、ご研究されています。

眞鍋 私は、世界で初めてレビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies; 以下、DLB)を報告された私の師匠

図1 陳皮の薬理作用 (抗不安作用) 高架式プラットホーム試験



でもある小阪憲司先生が実施された認知症性疾患を対象とした抑肝散の多施設共同研究で¹⁾、DLBを対象とした抑肝散の研究に携わりました。それまで漢方薬の使用経験はなかったのですが、幻視や興奮が落ち着いた患者さんを目の当たりにして漢方の可能性に興味を持つようになりました。

さらに、どのような患者さんに漢方薬の有用性が高いかを調べていたときに知ったのが抑肝散加陳皮半夏でした。抑肝散加陳皮半夏は言うまでもなく抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方ですが、陳皮の主成分であるヘスペリジンとその代謝物であるヘスペレチンの抗不安作用が報告されています(図1)^{2,3)}。また、臨床報告でも不安・焦燥感の改善効果が報告されており⁴⁾、抑肝散加陳皮半夏はセロトニン関連BPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)により有効なのではないかと考えています(図2)。

そこで、抑肝散加陳皮半夏のBPSDに対する有用性を検討したところ、NPI(Neuropsychiatric Inventory)の有意な改善が認められました(図3、4)。さらに本試験では、



大田 秀隆 先生

- 2000年 熊本大学医学部卒業後、東京大学医学部附属病院、東京都老人医療センターで内科研修。
- 2002年 ハーバード大学MGH客員研究員
- 2006年 東京大学大学院医学研究科加齢医学修了(医学博士)
- 2011年 東京大学医学部附属病院老年病科・助教、特任講師
- 2015年 日本医療研究開発機構 (AMED)、厚生労働省老健局
- 2018年 秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター センター長・教授
- 2025年 地方独立行政法人秋田県立病院機構 秋田県立循環器・脳脊髄センターもの忘れ診療科 部長 併任

図2 抑肝散加陳皮半夏の薬理機序

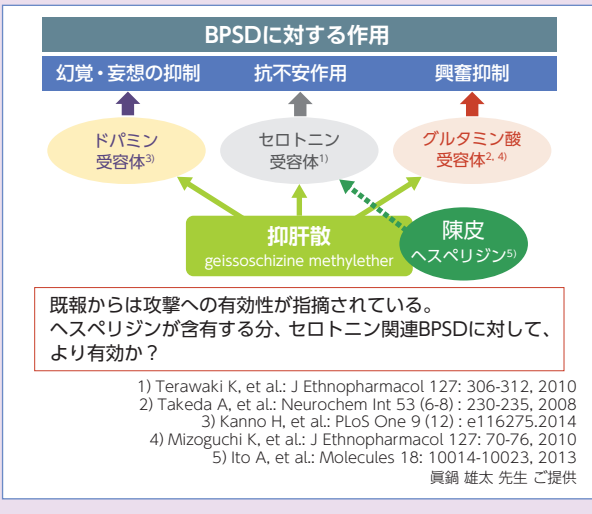


図3 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討

- 認知症性疾患のBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性と安全性の検討。下位項目：特に5-HT関連の不安や焦燥での改善効果について検討。
- MMSE, NPI-10, Zarit8を用い、0週/2週/6週で評価。0~2週は3.75g/日、NPI-10のいずれかで6点以上の項目がある場合、7.5g/日へ増量し、さらに4週間観察。

2step法を用いる理由：抑肝散2.5g/日で有意差はなかったため、抑肝散加陳皮半夏3.75g/日ではどうかを検討した。

- 対象症例は神経変性性認知症性疾患
- 目標症例数 100症例
- K値の変動、浮腫等有害事象の検討

(2014. 07. 01~2015. 06.30)

眞鍋雄太, ほか: 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016
 眞鍋雄太: phil漢方 58: 16-17, 2016より作図

図4 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討 -NPIスコアの推移-

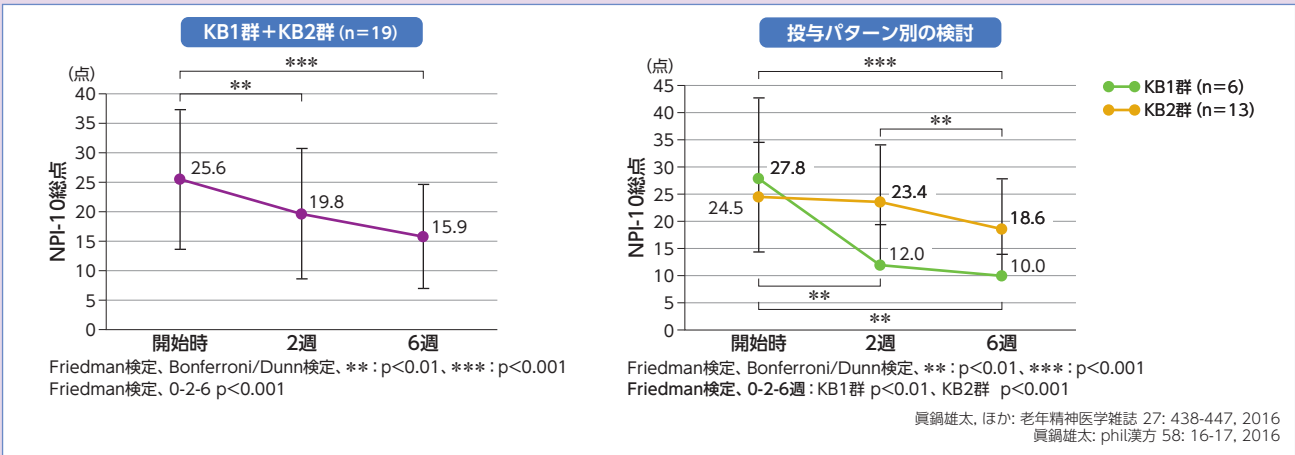
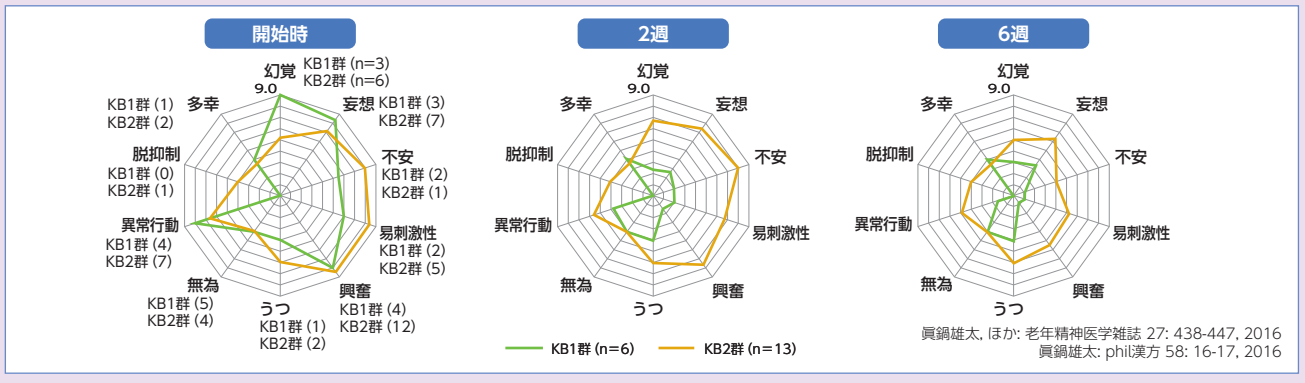


図5 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討—有訴例における症状別の推移—



抑肝散加陳皮半夏の投与量を3.75g/日から開始し、2週間後の時点でNPI-10のいずれかの項目が6点以上であれば7.5g/日に増量しましたが、不安や焦燥、イライラなどの易刺激性といったセロトニン関連性の症状に有効であることを確認しました(図5)^{5,6)}。

また、抑肝散加陳皮半夏の投与量について、3.75g/日でよかったケースはDLBであり、7.5g/日まで増量が必要だったのはアルツハイマー型認知症でした。

抑肝散加陳皮半夏の睡眠に対する作用

眞鍋 もう一つは、抑肝散加陳皮半夏の睡眠に対する作用です。抑肝散加陳皮半夏は、睡眠潜時の短縮と浅睡眠層を増加するというベンゾジアゼピン系薬剤と同様の作用を有することの報告があります⁷⁾。そこで、REM睡眠行動障害に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性を検討したところ、NPIの夜間行動障害、頻度、重症度のいずれにおいても有意な改善が認められました(図6)⁸⁾。

高齢患者さんはいろいろな要素が絶妙なバランスの上で成り立っていますから、たとえば転倒で動けなくなって

しまうと寝たきり、認知機能低下、そして肺炎というような病気のドミノ倒しが懸念されます。しかし漢方薬には少なくともその懸念がないので、高齢者の診療において漢方治療は大いに役立つと思っています。

抑肝散加陳皮半夏が有効なタイプは

眞鍋 ただ、抑肝散加陳皮半夏にはresponderとnon-responderが存在します。

大田 私も抑肝散や抑肝散加陳皮半夏を処方する機会は多くありますが、ご指摘のことを実感しています。しかも効果が不十分な状態で長期間服用していただいているうちにご家族が疲弊してしまうということもあります。

眞鍋 私は、抑肝散加陳皮半夏の有効例・無効例の違いがどこにあるのかを現在、後ろ向きに検討しています。

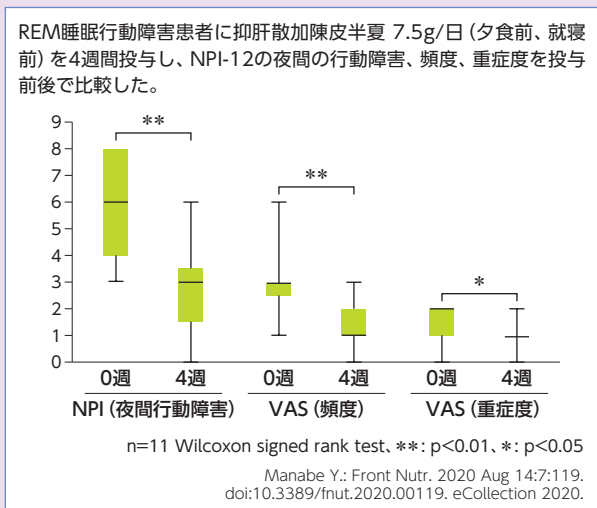
大田 抑肝散加陳皮半夏を選択する際の指標として、先生のデータに期待しています。私の感触として抑肝散加陳皮半夏は、夜間に気が非常に不安定になっておられるような方、性格的に興奮するようなタイプは抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が有効だと思います。一方で、家族関係や環境要因で不穏になるような方には効果が期待できないように思います。

眞鍋 セロトニン系が背景にあって生じているBPSDには有効な印象があります。一方で、グルタミン酸系(非モノアミン系)が背景にあるようなケースで、同じ攻撃性でも突然叫んでしまうようなケースは抑肝散加陳皮半夏では難しいという印象があります。

また、患者さんと介護者は“合わせ鏡”と言いますが、「母子同服」に倣い「患介同服」、すなわち患者さんだけでなく介護者も一緒に抑肝散加陳皮半夏を服用していただくと、両者ともに意外と落ち着きます⁹⁾。

大田 おっしゃるように認知症は家族病の側面があり、家族の対応の仕方でご本人の症状もかなり変わってきますから、ご家族も一緒に治療することは非常に新しい観点で興味深く拝聴しました。

図6 抑肝散加陳皮半夏のREM睡眠行動障害に対する有用性の検討



III フレイル診療における漢方治療の 実際 - 人參養栄湯を中心に -

大田 フレイルへの介入、特に東洋医学的なアプローチは、私どもが最も注力しているテーマの一つです。

高齢者医療におけるフレイルの本質は、加齢に伴うエネルギーの枯渇であり、すなわち気血両虚にあると思います。これに対して私たちは、複数のシステムを同時に作用させるようなマルチターゲットへの介入法として人參養栄湯に注目しています。人參養栄湯は、認知機能(精神的フレイル)と身体的フレイルの双方に作用します。ここで注目すべき構成生薬が遠志です(図7)。さらに近年の基礎研究の報告を見ると、薬理作用においてChAT(choline acetyltransferase)活性を誘導して、脳内のアセチルコリンを増加する作用、AChE阻害作用やアミロイドβ、グルタミン酸に対する神経保護作用などが報告されています(図8)。ですから、人參養栄湯は高齢者のフレイルに対する作用については、特に遠志の作用を期待して、身体的あ

るいは認知的フレイルを併せ持った高齢者には非常に使いやすい漢方薬であると思います。

実際に人參養栄湯を服用していただくと、「食欲が湧いてきた」とおっしゃる患者さんや、「意欲が湧いてきた」「朝の倦怠感が楽になった」「スッと起きて生活ができるようになった」、また「階段を上る時の息切れがなくなって、階段を楽に上れるようになった」という方もいらっしゃいます。このような形で、physicalとmentalの両面から劇的な改善を経験しております。

さらに、MCIや軽度認知症に抗アミロイドβ抗体薬の適応にならない患者さんや、副作用の観点から使用が難しい患者さんの治療選択肢としてご提案できる場面もあると思います。フレイルを合併したアルツハイマー型認知症の患者さんを対象とした研究では、人參養栄湯を3ヵ月間服用するとMMSEスコアの有意な上昇と、Anorexiaスコアが有意に改善した、あるいはフレイルの指標が改善したというようなデータも報告されています(図9)⁹⁾。

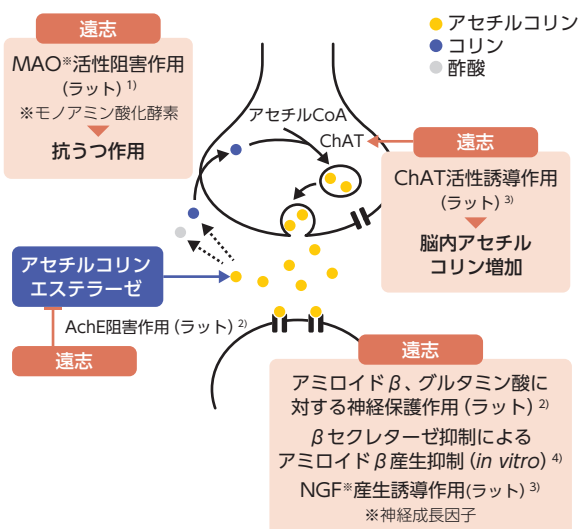
これらのデータを元に分子標的治療の手が届かない領域、あるいは全身のフレイルがドミノ倒しのよう進行している病態に対して、遠志をはじめとする生薬成分を含む人參養栄湯は、高齢者には非常に使いやすいと感じています。

眞鍋 フレイル・サルコペニアが引き金となって、病気の

図7 遠志

【来歴】 神農本草経(薬物書)の上品に収録される。
「咳逆、傷中を治し、不足を補い、邪気を除き、九竅を利し、智慧を益し、耳目を聡明にし、物を忘れず、志を強くし、力を倍にする。久しく服用すれば身体を軽くし、老衰しない。」
【性味】 苦、辛、微温
【帰経】 心、腎、肺
【薬能】 安神、去痰
精神を安らかにし頭脳を明晰にする。
うっ滞した気を解消し併せて去痰する。
【配合処方】 帰脾湯、加味帰脾湯、加味温胆湯、人參養栄湯
1) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店)、2016
2) 佐竹元吉ほか「漢方210処方生薬解説-その基礎から運用まで-」じほう社: 117, 2001
3) 宮原桂「漢方ポケット図鑑」源卓社: 128, 2008

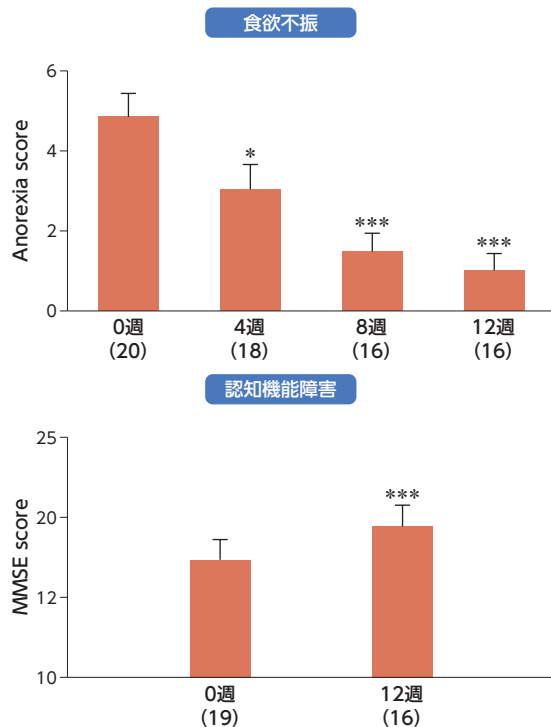
図8 遠志の薬理作用



1) Yuan Hu, et al.: J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011
2) Cheol Hyoung Park, et al.: J Neurosci Res 70 (3): 484-492, 2002
3) YABE T: 日東医誌 50 (5): 776-782, 2000
4) Hongxiao Jia, et al.: Neuroscience letters 367 (1): 123-128, 2004

図9 食欲不振、無気力、認知機能障害に対する人參養栄湯の効果

フレイルを合併したアルツハイマー病患者20例における食欲不振、無気力、認知機能障害に対する人參養栄湯の効果を検討した。



Ohsawa M, et al.: J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017 (改変)

ドミノ倒しが起こっていくことを考えると、最も大切なことは一次予防であり、まずはフレイルに対して介入していくべきで、その有力な選択肢が人参養栄湯だと考えています。

私はフレイルの発症要因の一つにmicro inflammationがあると思っています。ですから、人参養栄湯のような抗炎症作用を有する薬剤をうまく使うことでドミノ倒しの最初の牌を倒さないことが大切です。

私も人参養栄湯を使用する機会がありますが、大田先生は人参養栄湯の他にどのような処方を選択されますか。

大田 私は、人参養栄湯の他にも参耆剤と言われる処方や腎虚に用いる処方を、各症状の違いを見極めながら使い分けています。ただ、私は漢方に精通しているわけではないので、まずは2週間服用していただき、満足できる効果が得られない場合は速やかに他の処方に切り替えます。高齢者はマルチファクターが絡み合っているため、処方選択は決して容易ではありません。

眞鍋 オーラルフレイルの観点ではどのような選択肢がありますか。

大田 力を益すというよりは意欲を増す、食欲を増す、あるいは栄養分の摂取量が増えるという点で貢献できると思います。ただ、すべての患者さんが人参養栄湯であるということではなく、オーラルフレイルの中でもそれぞれに症状・病態が異なるので、この病態だからこの処方というような言い方はできません。

漢方は言うなれば全体を底上げするような印象があるので、全身を診ないと東洋医学の奥深さを理解することはできません。

IV

高齢者医療における漢方治療の可能性と期待

眞鍋 先生がおっしゃったように、高齢患者さんはどうしても多くの薬を服用されることとなります。このことは決してよいことではありません。そのような中で、少しでも漢方が役立つことがあるならば、積極的に使うべきだと思います。

一方でなんでもかんでもBPSDに抑肝散加陳皮半夏が良いというわけではありません。高齢患者さんには、なるべくシンプルな処方でもより効果的な薬剤という観点に立てば、たとえば抑肝散加陳皮半夏であれば効果が期待できるターゲットとなる症状に対して用いるというように、しっかりとした処方の動機づけが必要であると思っています。

大田 眞鍋先生と、認知症、フレイルをテーマにお話しましたが、高齢者のQOLや社会参加を阻む要因はこれに限られません。私が非常に重要と考えているのが感覚器のフレイルと排尿障害をはじめとする「ウロフレイル」へのアプローチです。

特に、認知症のスクリーニングにおいて、認知機能検査だけではなくて難聴の精査もしていかななくてはならないと考えています。私どものセンターでは、こうした領域に対する漢方治療の可能性を、県内の疫学研究の結果を加味しながらどのような介入方法が効率的なのかを模索する試みも行っています。

ウロフレイルについては、夜間頻尿や尿失禁が睡眠の質を著しく低下させ、夜間の転倒・骨折リスクだけでなく精神的なフレイルにもつながります。夜に眠れない、睡眠の質を低下させるということで、睡眠薬が処方されるケースが多いと思いますが、不眠の原因が頻尿という方々には八味地黄丸や牛車腎気丸が単に排尿症状の改善だけでなく、下肢の冷えや脱力感を改善し、フィジカルなフレイル対策にも寄与します。

高齢者医療における漢方薬は単なる代替医療や西洋薬の追加ということではなく、むしろマルチモビディティに悩む高齢者において不要な西洋薬を整理し、一つの処方でも包括的にマネジメントするための処方のスリム化の鍵となる存在だと思います。

超高齢社会のフロントランナーであるわれわれ医師が、古典の智慧と現在のサイエンス、そしてデジタルテクノロジーを融合させながら、目の前の患者さんの「個の全体性」を支えるツールとして漢方を適材適所に活かすことが、これからの高齢者医療をより豊かで持続可能なものにする確実な一歩であると確信しています。

【参考文献】

- 1) Iwasaki K, et al.: J Am Geriatr Soc 59: 936-938, 2011
- 2) Ito A, et al.: Molecules 18: 10014-10023, 2013
- 3) 伊東 彩, ほか: phil漢方 46: 26-28, 2014
- 4) 宮澤仁朗: phil漢方 32: 22-24, 2010
- 5) 眞鍋雄太, ほか: 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016
- 6) 眞鍋雄太: phil漢方 58: 16-17, 2016
- 7) 神林 崇, ほか: 漢方医学 37(1): 34-37, 2013
- 8) Manabe Y.: Front Nutr. 2020 Aug 14;7:119. doi: 10.3389/fnut.2020.00119. eCollection 2020.
- 9) 眞鍋雄太: phil漢方 102: 22-24, 2024
- 10) Ohsawa M, et al.: J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017

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

認知症患者と介護者による 抑肝散加陳皮半夏の同服効果についての検討

社会医療法人文珠会 亀田北病院 (北海道) 宮澤 仁朗

認知症患者の睡眠障害やBPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia : 行動・心理症状) は、介護者の精神的・身体的負担を増大させて心身の疲弊に帰結する最大の要因といっても過言ではない。

今回、抑肝散加陳皮半夏を患者と介護者が同時内服することによって、患者の不眠や徘徊、攻撃性が軽減するとともに介護者の不安やイライラ、うつ症状を緩和し、双方の症状改善さらには生活の質 (QOL : Quality of Life) 向上も得られた2症例を報告する。そして患者・介護者同服の意義とその臨床的可能性について考察し言及したい。

Keywords BPSD、子母同服、抑肝散加陳皮半夏、睡眠障害、QOL

緒言

日本は今超高齢社会にあり、認知症患者の増加と同時に介護者の負担増も深刻な社会問題と化している。特に認知症患者の睡眠障害やBPSDは、本人のみならず介護する者の精神的健康にも多大な影響を及ぼし、さらには虐待や無理心中に至る不幸な例も決して少なくない。

近年、抑肝散加陳皮半夏が認知症患者の不眠やBPSDに対して有効であることが報告されている^{1,2)}。しかし、本剤を患者のみならず介護者も服用する「認知症患者と介護者の同時内服」による効果については十分に検討されていないと言えよう。本稿では患者と介護者に抑肝散加陳皮半夏を同時処方することで両者の症状の改善とQOL向上を認めた2症例を通してその臨床的意義を検討した。

症例報告

症例1 親子

92歳 女性(母) : アルツハイマー型認知症、不眠症

65歳 女性(娘) : 脳梗塞後遺症、不眠症

X-4年頃より記憶記銘力障害、日時の失見当識が出現。近医内科でアルツハイマー型認知症の診断を受けて経口ドネペジル塩酸塩の内服開始。当初は介護保険を利用せず、娘の介護で同居していた。

同居の娘がX年10月右前頭葉に脳梗塞を発症。一時脳外科に入院し、その時期より小規模多機能型居宅介護サービスが開始となった。

X年11月、一部の身体麻痺は残存したが、日常生活には支障がないとの由で娘が退院し再び母親の世話を始めた。しかし脳梗塞発症後、イライラ感の増強、不眠となり近医内科からベンゾジアゼピン系抗不安薬、オレキシン受容体拮抗薬(睡眠薬)が処方される。

娘は脳梗塞後遺症を抱えながら懸命に母親の介護を継続していたが、徐々に親子で言い争いが増えてきて、時にはお互いに粗暴行為へと発展したため、X年12月、小規模多機能型居宅介護ケアマネージャーの紹介で、両者が同時に当院受診、治療開始となった。

母親は頭部CTでは海馬中心の脳萎縮、改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)は16/30、時計描画検査(CDT)は文字盤配列がいびつ、立方体模写は右下奥行きを描画ができなかった。母親は不安焦燥感、攻撃性の増強とともに不眠、夜間の徘徊が顕在化してきた。しかし介護をしている娘は睡眠薬の内服もあり熟睡していたため母親の行動化を気づくことができず、母親は一人で戸外に出て警察に保護される事態もしばしば見られた。

母親の易刺激的で夜間徘徊等のBPSDを惹起した一要因として経口ドネペジル塩酸塩の賦活・刺激作用も考慮されたため貼付剤へと剤型を変更し血中濃度の安定化を図り、さらに抑肝散加陳皮半夏を追加処方した。娘に対してはベンゾジアゼピン系抗不安薬を漸減法に則り中止し、抑肝散加陳皮半夏を新たに処方した。

1ヵ月後の再診では、二人の関係性の改善を認め衝突の頻度が低下して、当初は残存した母親の夜間徘徊に対しては娘が覚醒して対応できる状態へと移行していった。2ヵ月

後には母親の夜間徘徊も消褪に至る。その後も親子関係は良好で、母親と娘および両者に介入しているケアマネージャーから感謝の意を表された。

症例2 夫婦

74歳 男性(夫)：血管性認知症(不眠症、夜間せん妄状態)

72歳 女性(妻)：不眠症、神経症

X年7月、脳梗塞を発症し総合病院に1週間入院。

以降、記憶記銘力障害(同じ文具を忘れて何度も購入、ビュッフェで考えられないほど一品を大量にとってくる、いらいらして易怒的となる、実母の預金通帳を持参して忘れる等)が出現。特に妻へ強く当たることが頻回で妻も耐えることができなくなる。妻の依頼に基づく受診では本人が怒るため、脳外科医師の強い勧めという動機付けで、X+1年3月、当院初診に至る。

初診時に前頭葉症状群で感情失禁などの気分変動も想定されたが、脳の健康診断と説明し労いの言葉をかけることで本人は怒ることなく素直に諸検査に応じた。頭部CTでは左前頭葉に低吸収域、HDS-Rは25/30、CDTと立方体模写は正常であった。脳梗塞後遺症の診断で脳血管拡張剤(ニセルゴリン)と抗てんかん薬(バルプロ酸)で治療を開始。夫と妻の両者の精神状態を観察・配慮しつつ通院治療を継続した。

しばらく状態は不変であったが、治療3ヵ月経過した頃より徐々に記憶記銘力障害が顕著となり、食思不振による体重減少、夜間せん妄も出現した。妻に対する依存心が増強し、妻の姿が見えないと興奮し探し回る行動も認められた。そして一時でも妻の姿が見えないと妻に対して感情的となり大声を発する言辞、さらには妻を突き飛ばして怪我を負わせる情動異常、暴力行為に進展した。運転中も周囲の車に対して声を荒らげて興奮状態を呈した。そのため血管性認知症の診断の元、運転は禁止とし抑肝散加陳皮半夏を処方し経過観察とした。

夫の病状悪化後には妻も単独で筆者の外来を受診し、夫の介護疲れ、イライラ感の亢進、何度も中途覚醒する不眠を吐露した。そのため妻に対しても抑肝散加陳皮半夏の処方を開始し夫の介護保険の申請を勧め安心感を与えた。

夫婦でほぼ同時期に抑肝散加陳皮半夏の内服を開始したが、内服3週間後には夫の妻に対する依存心や興奮状態、

妻のイライラ感と不眠も改善し夫婦の関係性も良好となった。その後、夫は介護保険でデイサービスへの通所を開始し、介護している妻も自身の時間を持ち介護にゆとりを持てるようになった。現在も二人で同時に抑肝散加陳皮半夏を内服しているが、夫は情動安定を得て興奮状態を呈することなく経過し認知機能の悪化も認められない。妻は夫への対応に不安を感じることなく介護に自信が付き余裕を得ることができたと述懐している。

なお、今回提示した2症例において、抑肝散加陳皮半夏に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考 察

本症例において、抑肝散加陳皮半夏の同時投与は、認知症患者のBPSD改善のみならず、介護者の精神的安定にも寄与した。抑肝散加陳皮半夏は肝気の亢進を抑え、消化機能を整えることで情動安定と睡眠改善に働きかける漢方薬であり、構成生薬である釣藤鈎および陳皮のセロトニン神経系への作用^{3, 4)}を介した抗不安・抗うつ効果が期待される。

介護者の不安やイライラは、患者の症状悪化を招く「負の連鎖」を形成しやすい。介護者への同時投与は、この連鎖を断ち切る有効な手段となり得るものと考えられる。眞鍋らの報告では、患者と介護者の関係性を「合わせ鏡」と捉え、双方の心理状態が相互に影響し合うことが示されている⁵⁾。小児領域の「子母同服」にならい、認知症領域でも「患者・介護者同服」が有効である可能性が報告されている^{1, 5)}。

また、服薬への抵抗がある認知症患者に対して介護者が同じ薬を服用することで安心感が得られ、服薬継続につながるという「納得の構造」も重要である。これは、患者が「自分だけが薬を飲まされている」という孤立感を抱かず、介護者との共感的な関係性が築かれることによるものである。病識欠如の認知症患者は受診を拒否する傾向を認めるが、介護者も同時に受診する大義名分によって本人の受診が円滑になることも筆者は経験している。

さらに、認知症患者の睡眠障害の改善効果は、単なるQOL向上にとどまらず、認知症の進行抑制にも寄与する可能性が考慮される。近年注目されているグリーンパティック

系(glymphatic system)は、睡眠中に脳内の老廃物を排出⁶⁾する役割を担っており、深い睡眠がその機能を活性化⁷⁾させることが報告されている。この機能が障害されると、アミロイドβ蛋白などの異常蛋白の蓄積・沈着が進行し、認知症の病態進行に関与する。抑肝散加陳皮半夏が睡眠の質を改善することで、グリンパティック系の活性化を介した神経保護効果も期待される。また、REM睡眠行動障害(RBD)を伴う認知症患者に対しても抑肝散加陳皮半夏の有効性が報告されており⁸⁾、非ベンゾジアゼピン系薬剤との併用による安全性の高い治療選択肢として注目されている²⁾。本症例でも、睡眠導入薬の減量・中止が可能となり、日中の活動性や注意力の改善が得られた点は、薬剤選択の観点からも意義深い。

結 語

抑肝散加陳皮半夏の患者・介護者同時内服は、認知症患者の睡眠障害やBPSDの改善に加え、介護者の精神的安定にも寄与し、負の連鎖を断つと同時に円滑な在宅生活の維持に大いに貢献する効果をもたらしたと考える。今後、より多くの症例を通じてその有効性と適応条件を検討するとともにアルゴリズムの構築を図り、認知症ケアにおける新たな視点として治療戦略・モチーフの確立を目指したい。

【参考文献】

- 1) 眞鍋雄太: 認知症の行動・心理症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有効性の検討. 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016
- 2) 根本健二: 不眠症に対する抑肝散加陳皮半夏とオレキシン受容体拮抗薬の併用が著効した3症例. phil漢方. 87: 22-23, 2022
- 3) Pengsuparp T et al.: Pharmacological studies of geissoschizine methyl ether, isolated from *Uncaria sinensis* Oliv., in the central nervous system. *Eur J Pharmacol* 425 (3): 211-218, 2001
- 4) Ito A et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. *Molecules* 18 (8): 10014-10023, 2013
- 5) 眞鍋雄太: 認知症×老老介護×同服 - 患者・介護者同時投与の臨床的意義 -. phil漢方 102: 22-24, 2024
- 6) Xie L, Kang H, Xu Q, et al.: Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science* 342 (6156): 373-377, 2013
- 7) Natalie H, Maiken N, et al.: Norepinephrine-mediated slow vasomotion drives glymphatic clearance during sleep. *Cell* 188 (3): 606-622, 2025
- 8) Manabe Y. A Preliminary Trial in the Efficacy of Yokukansan-ka-chimpi-hange on REM Sleep Behavior Disorder in Dementia With Lewy Bodies. *Front Nutr.* 7: 119, 2020

神経障害性疼痛によるしびれに対する 八味丸の使用経験

ベイサイド南船橋整形外科 (千葉県) 岩下 哲

痛みやしびれなど整形外科領域で多く遭遇する症状の治療において、西洋薬のみではコントロール困難な4症例に対し八味丸を使用したところ、症状の消失、軽減が認められた。

Keywords しびれ、神経障害性疼痛、八味丸

はじめに

日常診療において、痛みやしびれを主訴に整形外科を受診する患者が多く、腰部脊柱管狭窄症や椎間板ヘルニアなど、神経の圧迫によって神経性の感覚障害を呈する症例も少なくない。一般的に消炎鎮痛剤、神経障害性疼痛治療薬やビタミン剤、血流改善薬などを処方し経過を確認するが、必ずしも十分な治療効果が得られない場合もある。当院では西洋薬のみではコントロールが困難な症例に対し、治療効果の増強を目的として漢方薬を併用することが多い。痛みやしびれに対する効果が報告されている漢方薬としては牛車腎気丸が広く知られているが、構成生薬が類似している処方に八味丸や六味丸などもあり、患者の治療に合わせて処方を選択している。今回、古来の製法にならって製造された八味丸を処方した結果、しびれの消失あるいは軽減が認められた症例を経験したため報告する。

症例1 53歳 男性

【病名】 腰部脊柱管狭窄症**【主訴】** 腰痛、左下肢しびれ**【現病歴】** X年5月頃から腰痛および左下肢しびれが出現。会社近くの整形外科を受診し、湿布およびコルセットを処方されるも改善なく当院を受診した。**【身体所見】** 両側脊柱起立筋と両側仙腸関節部の痛み、左下肢全体にしびれあり。SLRテスト陰性、下肢筋力低下や感覚低下なし。**【画像所見】** 単純レントゲン所見として、第2、3、4腰椎に骨棘あり。**【経過】** 消炎鎮痛薬としてロキソプロフェンナトリウム錠 60mg 3T3×に加えて、エペリゾン塩酸塩 50mg 3T3×、ロキソプロフェンナトリウムテープ 50mgを処方

した。痛み自体は内服2日後から改善傾向だったが、左下肢しびれは継続していたため、リマプロスト アルファデクス錠 5 μ g 3T3×を追加処方した。しかし、その後もしびれが継続するため、プレガバリンカプセル 25mg 2C2×を追加処方し、1週後の再診時にプレガバリンカプセルを4C2×に増量、さらに2週後に75mg 2C2×に増量した。その後、腰痛は消失するも左下肢のしびれは残存したため、牛車腎気丸 7.5g3×を追加処方した。1週後にしびれの改善を認めなかったため、牛車腎気丸から八味丸 60丸 3×に変更した。八味丸の内服から1週後にしびれは2~3割改善し、さらに患者様より粉末より飲みやすいとのことで処方を継続した。1週後にしびれはさらに軽減し、しびれの出現する時間も軽減してきたとのことだった。最終的に、八味丸処方開始から6週で完全にしびれが消失した。

症例2 51歳 男性

【病名】 腰椎変性すべり症、腰部脊柱管狭窄症、頸髄症、頸椎椎間板ヘルニア**【主訴】** 両側下肢しびれ、右上肢しびれ**【既往歴】** 睡眠時無呼吸症候群、白内障**【現病歴】** X年8月頃から右上肢および両側下肢しびれが出現し、1ヵ月ほど経過をみるも症状が改善しないため当院を受診した。**【身体所見】** 両側下腿後面と足底部にしびれ、右前腕外側~右環指・右小指にしびれあり。Jacksonテスト陰性、Spurlingテスト陰性。Elbow flexionテスト陰性。**【画像所見】** 20年前に撮影した持ち込みMRI画像所見：C5/6ヘルニア。単純レントゲン所見：第5腰椎すべり症、第5腰椎骨棘あり、第4、5、6頸椎椎間の狭小化あり、第4、5頸椎骨棘あり。**【経過】** 初診時にロキソプロフェンナトリウム錠 60mg

3T3×、リマプロスト アルファデクス錠 5μg 3T3×を処方した。2週後の再診で、腰痛は軽減するも、上下肢のしびれの改善を認めないため、プレガバリンカプセル 25mg 2C2×および牛車腎気丸 7.5g3×を追加処方した。さらに2週間経過をみたが、上下肢のしびれが継続するため、牛車腎気丸から八味丸 60丸3×に変更した。八味丸の処方開始から2週後の時点で、しびれが出現しない時間帯もでてきており、しびれの出現頻度の軽減を認めはじめた。さらに3週間内服を継続し、症状がほとんど改善したため終診となった。

症例3 50歳 男性

【病名】 腰椎椎間板ヘルニア、腰部脊柱管狭窄症

【主訴】 左大腿しびれ・痛み

【現病歴】 X年5月頃から左大腿しびれが出現し、2ヵ月間経過をみるも改善ないため当院受診した。

【身体所見】 左大腿後面にしびれと痛みあり(前屈にてしびれが増悪する)。SLRテスト陽性、深部腱反射正常、下肢筋力低下や感覚低下はなし。

【画像所見】 第4、第5腰椎椎間の狭小あり。

【経過】 初診時にリマプロスト アルファデクス錠 5μg 3T3×、プレガバリンカプセル25mg 2C2×、メコバロミン錠 500μg 3T3×を処方した。10日後の再診時に、症状は軽減傾向であったため同薬の処方を継続したが、さらに2週後の受診時に左大腿部痛およびしびれが増悪していた。そのため、プレガバリンカプセルを倍量に増量し2週間経過をみるも症状改善がなかったため、牛車腎気丸 7.5g3×を追加処方した。さらに2週後の再診時にしびれはさらに増悪し、左大腿後面～左膝窩部にしびれの範囲が拡大したため、牛車腎気丸から八味丸 60丸3×に変更した。八味丸の処方から1週後の時点で、しびれが八味丸開始前の状態を10とすると6程度まで改善していた。八味丸をその後も継続し、約1ヵ月でしびれは自製内となり日常生活に支障がなくなったため投薬中止とした。

症例4 81歳 女性

【病名】 頸髄症

【主訴】 頸部痛、左上肢しびれ

【現病歴】 X年8月頃から頸部痛および左手しびれあり。半年経過をみるも改善がないため当院受診となった。

【身体所見】 円背あり。右僧帽筋部に痛みあり。左手全体にしびれあり。

【画像所見】 第5、6頸椎椎間の狭小あり。

【経過】 初診時にアセトアミノフェン 200mg錠 6T3×、ロキソプロフェンナトリウムテープ 50mgを処方した。

再診時に、頸部痛は軽減するも左手しびれの改善がないため、ミロガバリンベシル酸塩錠 2.5mg 2T2×を追加処方した。3週後に左手しびれも軽減傾向であったが、ふらつきも出現したため、ミロガバリンベシル酸塩から八味丸 60丸3×に変更した。変更後にミロガバリンベシル酸塩の副作用と思われたふらつきは消失した。八味丸の処方開始から約1ヵ月で、しびれはさらに軽減し、八味丸の処方開始から約3ヵ月でしびれはほぼ消失した。

なお、今回報告した4症例において、八味丸に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考察

今回、西洋薬のみではコントロールが困難であった症例に対し、治療効果の増強を目的として八味丸を併用した3症例と、西洋薬を漢方薬に置き換えて治療を行った1症例を提示した。症例1～3では、整形外科領域において頻用される処方の一つである¹⁾牛車腎気丸で症状緩和を認めず、八味丸に変更することで十分な治療効果を得られた。八味丸は牛車腎気丸と構成生薬が類似しており、使用目的もある程度共通していると考えられる。牛膝と車前子が含まれていない処方であることから、浮腫や排尿症状が顕著でない場合には、八味丸の使用が適していると考えられる。八味丸は古来の製法にのっとり製造された製品であり、生薬末を蜂蜜で練り合わせた丸剤である。製造方法が異なることから、エキス製剤とは異なる効果が期待される。また、粒が小さく服用しやすいため、患者の服薬に対する抵抗感が軽減され、服薬コンプライアンスの向上にも寄与し、今回の治療効果に繋がったと考えられる。症例4は、ミロガバリンベシル酸塩から八味丸へ切り替えた症例である。ミロガバリンベシル酸塩やプレガバリンは、神経障害性疼痛に対する適応を有し、しびれに対して高頻度で使用される薬剤であるが、ふらつきやめまいといった副作用の頻度が高く^{2,3)}、服薬継続が困難となる患者をしばしば経験する。特に高齢者においては、ふらつきやめまいが転倒や骨折のリスクを高める要因となるため、リスク回避の観点からも、ミロガバリンベシル酸塩の代替として八味丸を処方し、しびれの消失が得られたことは、非常に有益であったと考えられる。

【参考文献】

- 1) 新井一郎: 第16回 腰痛、神経痛など痛みを伴う疾患に対するエビデンス—牛車腎気丸、八味地黄丸、桂枝加朮附湯。月刊薬事 59(7): 1523-1536, 2017
- 2) 加藤 実 ほか: 糖尿病性末梢神経障害性疼痛および帯状疱疹後神経痛以外の末梢性神経障害性疼痛患者に対するミロガバリンの有効性の検討—タリジェ®特定使用成績調査—。日本ペインクリニック学会誌 32(5): 96-105, 2025
- 3) 野澤一貴 ほか: 神経障害性疼痛患者を対象としたプレガバリン(リリカ®カプセル)の使用実態下における安全性および有効性の検討。Prog. Med. 38: 883-896, 2018

八味地黄丸が有効であった2症例

— 典型例と応用例 —

東京女子医科大学附属東洋医学研究所 (東京都) 河尻 澄宏

八味地黄丸が有効であった典型例と応用例を供覧する。症例1は両足のしびれなど典型的な腎虚の症状を有していた。症例2は、腎虚症状を主訴に治療を開始したが、主訴にはなかった鼻の乾燥感の改善を自覚した。本稿では2症例の経験を踏まえ、八味地黄丸の応用について考察を加えた。

Keywords 八味地黄丸、腎虚、しびれ、鼻の乾燥

緒言

八味地黄丸は、腰以下の運動器疾患および腎・泌尿器疾患など下焦を目標に広く使用されている¹⁾。しかし、実際は幅広く応用可能な方剤であり、本稿では典型例や応用例を提示し考察する。

症例

症例1 66歳 男性

【主訴】 足のしびれ、夜間頻尿(3回)

【既往歴】 突発性難聴、前立腺肥大症、白内障、心房細動

【現病歴】 X-3年、両足のしびれ、両足の疲労感を自覚するようになった。整形外科を受診し腰椎症と診断され、保存的加療と言われた。X-1年、夜間頻尿を自覚するようになった。X年10月に当院を受診した。

【自覚症状】 眠りが浅い、中途覚醒、頻尿(日中12回、夜間3回)、残尿感、食後眠気、疲労感、胃酸が上がってくる、腹ゴロゴロ、耳鳴、難聴、腰痛、足冷え、足がつる。

【東洋医学的所見】

体格：普通(身長178cm、体重62kg、BMI19.6)。

脈候：沈弱。

舌候：淡紅色で歯痕と舌下静脈怒張軽度あり。

腹候：腹力は中等度で心下痞軟軽度、両側胸脇苦満、左臍傍圧痛、小腹不仁あり。

四肢：両足に冷感あり。

【臨床経過】 腎虚(小腹不仁、両足のしびれ、夜間頻尿、腰痛、耳鳴、足冷え)と考え、ウチダの八味丸M40丸/日を開始した。14日後、足の冷え、足のしびれは軽くなった。2ヵ月後、足のしびれはさらに減り、疲労感も減った。夜間頻尿は3回から2回に減った。3ヵ月後、足のつりはほとんど

なくなった。足のしびれは当初の半分程度まで改善していた。

症例2 86歳 男性

【主訴】 血流不足感、足のつり、物忘れ

【既往歴】 糖尿病(HbA1c5.8%)、心筋梗塞術後

【現病歴】 若い頃は米国在住。同性愛者で30代の頃に男性性器の切除術を受けた。その後、様々な不調になり男性ホルモンの注射治療を受けて諸症状は改善していた。40代の時にパートナーが事故死されたため日本に帰国した。当時の日本では男性ホルモンの注射治療は行われておらず疲労感、排尿障害、不眠など様々な不調をかかえていた。80代になり、物忘れ、足のつりを自覚するようになり、また倦怠感、鼻の奥の乾燥感、血流が不足している感じがあり、Y年2月に受診された。

【自覚症状】 残便感、夜間頻尿(2回/日)、残尿感、暑がり、寒がり、疲れやすい、体が重い、だるい(腕・足)、力が入らない(足)、肩こり、無気力、気分のムラ、頭痛、立ちくらみ、足のもつれ、足が挙がりにくい、難聴、鼻の奥の乾燥。

【東洋医学的所見】

体格：普通(身長165cm、体重70kg、BMI25.7)。

脈候：沈弱。

舌候：淡紅色で薄い白苔、亀裂あり。

腹候：腹力は中等度で小腹不仁あり。

四肢：手足に冷えあり。

【臨床経過】 腎虚(小腹不仁、夜間頻尿、残尿感、足が挙がりにくい、難聴、物忘れ等)と考え、ウチダの八味丸M40丸/日を開始。14日後、「あまりかわらないけど、鼻の乾燥は減っているような」とのことであった。1ヵ月後、残尿感、足の挙がりにくさはやや改善し、足のつりはなくなった。3ヵ月後、階段をのぼっても息切れはしなくなり呼吸は楽になった。主訴の物忘れ、血流不足感に関して

は、あまり変化は見られなかった。

なお、今回報告した2症例ともに、漢方薬に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考 察

腎虚についてまず解説する。腎は五臓のひとつで、現代の腎臓のように水分代謝のコントロールをする役割に加え、両親から受け継いだ「先天の精(エネルギー)」を蓄える、骨や歯、脳を支えるなどの役割があり、耳にも関連している。腎虚とは加齢や不摂生により先天の精を消耗し、腎が虚した状態を言う。症状としては、頻尿、残尿感、精力減退、腰痛、下肢筋力低下、耳鳴り、聴力低下、白髪、抜け毛、歯のぐらつき、物忘れ、疲れやすい、冷えまたは火照り等がある。また腹診所見として小腹不仁(臍より下の筋緊張の低下あるいは知覚低下)がよくみられる。

八味地黄丸は、原典『金匱要略』で、「脚気上って少腹に入り、不仁するを治す」など5ヵ所に記載があり、使用目標は腎虚である¹⁾。構成生薬は地黄、山茱萸、山薬、牡丹皮、沢瀉、茯苓、桂枝、附子の8味であり、地黄が中心で山茱萸、山薬の3味で半分以上を占める補腎剤である。矢数道明の解説によると、構成生薬は気、血、水のすべてを兼ね備え、収斂と滋潤と補血の作用がある。血剤として乾地黄は血熱をさまし、血燥を潤し、牡丹皮は下焦の血滯を巡らす。気剤としての桂枝は下焦の気血を巡らし、茯苓とともに利水をはかり、下焦より上衝する気の動きを抑制し、地黄とともに血行をよくする。水剤としての茯苓は胃内停水を巡らし、沢瀉とともに利水を増し、桂枝とともに下腹部より気の上衝を抑える。山茱萸は酸味強く、温める力もあり、よく下焦をひきしめ、脱漏を制止する。山薬は精気を滋し、虚熱をさまし、皮膚乾燥を潤す。附子は温める力が強く、陽気の漏脱を挽回し、一方茯苓、桂枝と組んで利水の効がある(図1)²⁾。

症例1は主訴の両足のしびれが腎虚の症状であり、小腹不仁、夜間頻尿、腰痛、耳鳴、冷えと他の腎虚所見も十分あり八味地黄丸によって改善した典型例と言える。症例2は鼻の乾燥感および呼吸状態が改善した例で、普段あまり意識されない病態の改善例である。実際、この例は鼻の乾燥感は主訴ではなく、呼吸に関しては自覚症状にも挙げていなかった。しかし、筆者はこれまで八味地黄丸などの補腎剤で鼻の乾燥感および呼吸状態が改善した3例を報告している³⁾。機序としては『黄帝内経素問』の陰陽虚象大論篇に、「肺は鼻を主る」、また宣明五気篇に、「肺は涕(鼻水)を為す」と記載されており、鼻の乾燥には、肺の病態が大きく関連すると考えられる。肺と腎の関係は、「腎は納気を主る」と考えられており、納気は肺が吸入した清気を腎

が取り込むことで、呼吸が体内の奥底に引き込まれ、正常なガス交換ができる。これを支持する報告として、八味地黄丸は慢性気管支喘息患者のピークフロー値を約20%上昇させるもの等がある^{4,5)}。よって、八味地黄丸は腎を補い、納気を改善させ呼吸状態が良くなり、鼻の乾燥感が改善したと考えている(図2)。

今回提示した2症例で使用したものはウチダの八味丸Mであり丸薬である。地黄は熟地黄を用いており、乾地黄に比べて清熱作用は少ないが補益作用が強い。丸薬にするには生薬の粉末化が必要であるが、熟地黄はとても軟らかく弾力性と粘つきがあり粉末化は本来難しい。ウチダは製造設備・条件などを工夫することにより粉末化に成功し、補剤としての作用を強めた八味地黄丸ができあがった⁶⁾。本2症例は清熱作用より補剤として期待したため熟地黄のものを選び良好な結果が得られた。

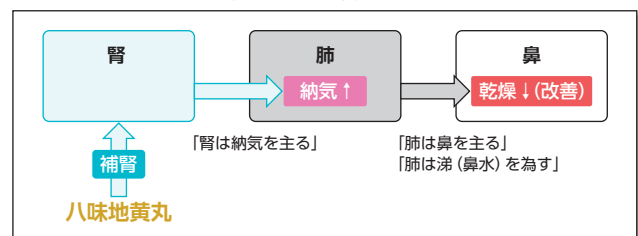
まとめ

八味地黄丸は腎虚に用いる代表薬である。補剤としての作用が最も期待されるが、気血水の全ての巡りをよくする作用があり、典型的な腎虚症状に加え、鼻の乾燥感や呼吸症状にも効果があるなど応用範囲は非常に広いと考えられる。主訴がいずれであれ、腎虚の徴候があれば使用を検討してよい方剤である。

図1 八味地黄丸の構成生薬

血	地黄：血熱をさまし、血燥を潤す。 牡丹皮：下焦の血滯を巡らす。	気血水の全てを兼ね備え、広範な応用面をもつ。 地黄は乾地黄の解説である。 熟地黄は補血、補益作用が強い。
水	茯苓：胃内停水を巡らし利尿。 沢瀉：利尿。	
気	山茱萸：温める。下焦をひきしめ、脱漏を制止。 山薬：精気を滋し、虚熱をさまし、皮膚乾燥を潤す。 桂枝：気の上衝を抑制。 附子：温める。陽気の漏脱を挽回。	

図2 八味地黄丸が呼吸状態、鼻の乾燥を改善させる機序



【参考文献】

- 1) 稲木一元: 臨床医のための漢方薬概論. 南山堂, 第1版: 570-582, 2014
- 2) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説. 創元社, 増補改訂版: 495, 1981
- 3) 河尻澄宏 ほか: 鼻の乾燥感に八味地黄丸, 六味丸が有効であった3症例. 日東医誌 70: 355-360, 2019
- 4) 伊藤隆 ほか: 八味地黄丸の慢性喘息に対する効果(第1報). 日東医誌 47: 433-441, 1996
- 5) 伊藤隆 ほか: 八味地黄丸の慢性喘息に対する効果(第2報). 日東医誌 47: 443-449, 1996
- 6) 伊藤隆: 八味丸が丸薬である理由. phil漢方 63: 16-18, 2017

転移性乳癌治療における倦怠感と食欲不振に対して人參養榮湯が有用であった症例

滋賀医科大学 地域医療教育研究拠点／独立行政法人 地域医療機能推進機構 滋賀病院 乳腺外科 (滋賀県)
梅田 朋子

乳癌の治療には手術療法、放射線療法およびがん化学療法が、患者の病期、進行度や患者背景に応じて適切に選択される。中でもがん化学療法は多くの患者に施行される治療法だが、治療成績の向上と同時に副作用への対応が求められており、支持療法として漢方薬を併用することも多い。本稿では、がん化学療法の副作用軽減を目的に人參養榮湯を併用投与したことで副作用の軽減と治療継続が可能となった4症例を紹介し、人參養榮湯の併用の意義について考察した。

Keywords 転移性乳癌、化学療法、倦怠感、食欲不振、人參養榮湯

はじめに

乳癌は日本人女性の部位別がん罹患率において第一位であり、その罹患率は年々増加している¹⁾。乳癌の薬物治療において、近年数多くの新規薬剤が承認を取得し、選択肢が多様化している²⁾。一方で、治療に伴う副作用はQOLを低下させるだけでなく、薬物治療の継続にも関わり生命予後にも大きな影響を与える。当院では、乳癌治療を行う患者の副作用のコントロールを考慮しエドモントン症状評価システム改訂版(日本語版)(ESAS-r-J)³⁾を用いており、副作用軽減を目的に人參養榮湯の併用投与を行っている。

ESAS-r-Jは10項目(痛み、だるさ、眠気、吐き気、食欲不振、息苦しさ、気分の落ち込み、不安、全体的な調子、その他)の身体・精神症状に関する自己記入式評価尺度である。各項目は0～10の11段階となっており、スコアが高値であるほど不良な状態を示す。化学療法施行日にエド

モントン症状スケール票をお渡しして、その日の状態と最も症状の強かった時の値を記入していただいた。

今回、抗HER2薬やCDK4/6阻害薬、抗がん剤治療を行う患者に人參養榮湯を投与したところ、倦怠感や食欲不振などの改善および治療継続が可能となった症例を経験したため報告する。

症例1 抗HER2療法中に人參養榮湯を併用した症例(図1)

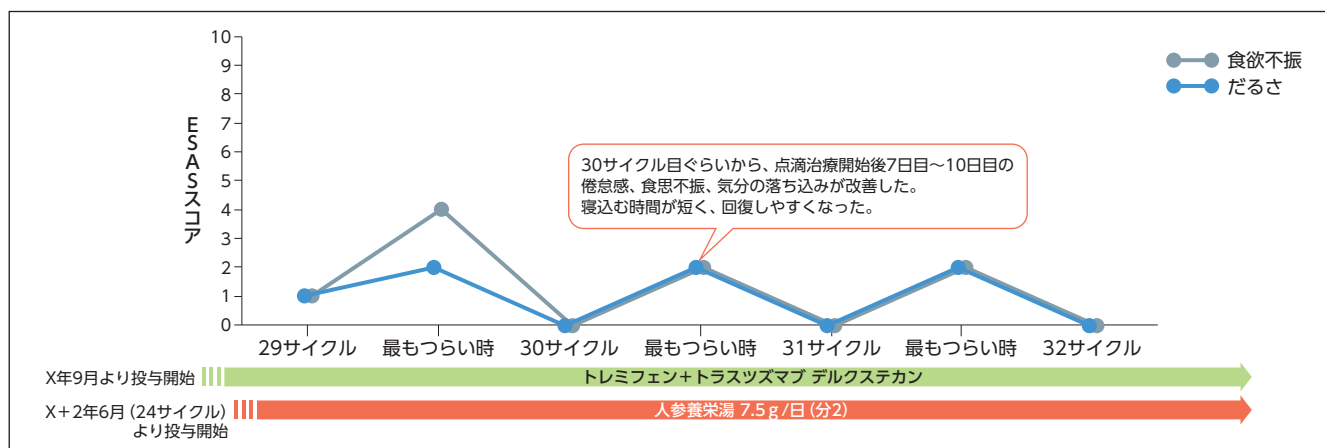
【症 例】 69歳 女性

【主 訴】 倦怠感、食欲不振、嘔気、不安

【現病歴】 乳癌術後、13年目に肺転移を切除後Luminal-HER タイプ、化学療法を経てトラスツズマブ デルクステカンを内服中である。

【治療経過】 乳癌術後 肺胸膜骨転移にてX年9月よりトレミフェン+トラスツズマブ デルクステカンを投与開始

図1 症例1 症状スコアの経過



した。X+2年6月(24サイクル)よりクラシエ人参養栄湯エキス細粒 7.5g/日(分2)を開始した。30サイクル目より、点滴治療開始後7日目から10日目に出現する倦怠感、食欲不振、気持ちの落ち込みが改善し、『寝込む期間が短く、回復しやすくなった』と話される。また制吐剤の使用回数も減った。『1日2回の内服のため飲みやすい』と言われて継続中である。

症例2 抗HER2療法中に人参養栄湯を併用した症例 (図2)

【症 例】 46歳 女性

【主 訴】 倦怠感、食欲不振、嘔気

【現病歴】 DCIS+微小浸潤癌乳癌(Luminal HER type)術後TC(ドセタキセル+シクロホスファミド)+HER療法後、5年間タモキシフェンを内服して終了したところ、癌性リンパ管症と肺転移による呼吸不全を発症し、X年7月よりトラスツズマブ デルクステカンを投与開始した。トラスツズマブ デルクステカン注射後7日目~14日目に倦怠感、食欲不振、嘔気が強く、寝込んでいたが、18サイクル目からクラシエ人参養栄湯エキス細粒 7.5g/日(分2)を開始

したところ、19サイクル目には寝込む期間が2日ぐらいに短縮し、最もつらい時のESASスコアも減少した。

症例3 抗がん剤(エリブリン)治療中に人参養栄湯を併用した症例 (図3)

【症 例】 55歳 女性

【主 訴】 下肢痛、倦怠感、眠気、食欲不振

【現病歴】 De novo Stage IV進行乳癌、Luminal Bタイプ、胸壁潰瘍、多発骨転移、肺肝転移があり、放射線治療や輸血を要する化学療法(デノスマブを含む)を約2年行なった後、アベマシクリブ+ホルモン療法を約5年施行した。アベマシクリブ+ホルモン療法がPDになった後に、エリブリン 2投2休で継続中である。癌性疼痛に対してモルヒネを含む鎮痛剤を内服している。顎骨壊死あり。

【経 過】 アベマシクリブ+ホルモン療法終了後、X年8月よりエリブリンに変更しても倦怠感や眠気、食欲不振は改善せず、X年12月(エリブリン 5サイクル目)よりクラシエ人参養栄湯エキス細粒 7.5g/日(分2)を開始した。内服開始まもなく、倦怠感や食欲不振は徐々に改善して、約1ヵ月後には眠気まで少し軽減した。症状に波はあるものの、

図2 症例2 症状スコアの経過

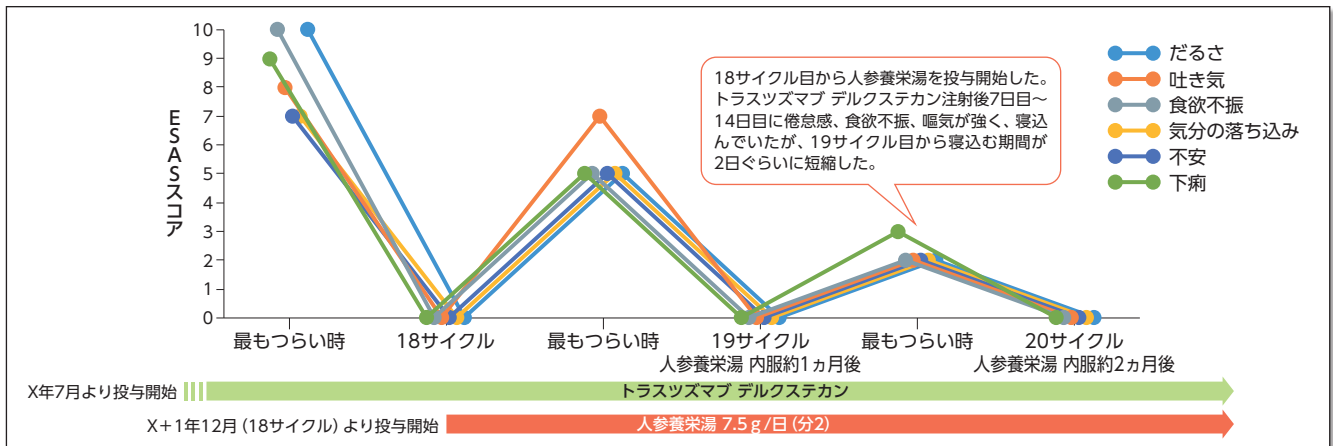
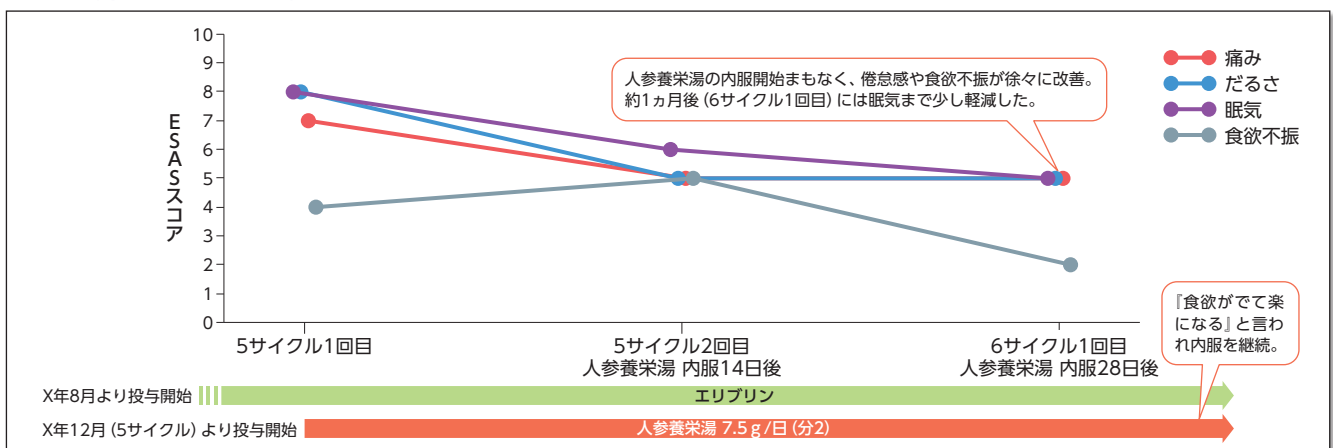


図3 症例3 症状スコアの経過



『食欲がでて楽になる』と言われて内服を継続した。喫煙の影響もあり、よく気管支炎を起こすが、その頻度も少し減ったように思われる。

症例4 CDK4/6阻害薬療法中に人参養栄湯を併用した症例

【症 例】 74歳 女性

【主 訴】 倦怠感、嘔気

【現病歴】 乳癌術後、肺転移術後(MBC)現在cCR、アベマシクリブ+フルベストラント治療中

【治療経過】 術後10年目に孤立性肺転移を切除後、X年1月よりアベマシクリブ+フルベストラント併用療法を開始した。X年9月より十全大補湯 7.5g/日を内服していた。疲労感について変化がみられなかったことから、X+2年4月にクラシエ人参養栄湯エキス細粒 7.5g/日に変更した。人参養栄湯を服用してから、『十全大補湯より人参養栄湯の方が飲みやすく、美味しい』と話されており、疲労感が薄れてきたと実感されている。倦怠感と下痢のためにアベマシクリブを50mg×2回に減量していたが、現在はアベマシクリブ 100mg×2回を継続出来ている。

4症例ともに人参養栄湯に起因する副作用は認めなかった。

考 察

乳癌はわが国および世界において女性における代表的な癌種であり、2020年の統計では世界157ヵ国において女性では最も罹患率の高い癌である²⁾。乳癌の治療には、手術療法、放射線療法およびがん化学療法があり、病期、進行度および患者背景により適切な治療が選択されている。なかでも化学療法は、手術の前後や放射線療法と並行して用いられ、多くの乳癌患者に実施されている治療法である¹⁾。最近では、有用性が高く短時間投与が可能な薬剤の開発などにより、がん化学療法の治療は入院から外来へと移行している。また、乳癌の好発年齢は40歳から60歳代であり、労働や家事をしながら、外来がん化学療法を施行される場合も少なくない¹⁾。一方で、化学療法を行う上で、倦怠感や食欲不振、落ち込みなどの副作用は患者のQOLに影響を及ぼすことから適切な介入が必要とされる。これらの症状に対して西洋薬のみでは治療に対処しきれない場合も多い。治療に伴う症状緩和を目的として漢方薬を併用する症例も増えており、今回、乳癌治療別に漢方薬の有効性について検討した内容を報告する。

症例1、2は、トラスツズマブ デルクステカンを服用中の患者である。2025年に化学療法未治療のHER2低発現またはHER2超低発現の乳癌を対象に承認された日本で初めての抗HER2療法である。この承認取得を機に、HER2の発現がより小さなレベルにとどまる患者でも使えるようになったことから、乳癌患者の治療の選択肢の幅が広がった。主な副作用としては倦怠感、食欲減退、骨髄抑制などの症状がある。トラスツズマブ デルクステカンを含む分子標的薬による治療では、治療開始後5~7日目に症状が出現し、さらに8日目~12日目に再度症状のピークを迎える患者が多い印象がある。症例1、2では治療期間中において、患者が最もつらいと感じた時点でのスコアの経時的変化をみる事ができた。その結果、人参養栄湯の服用により治療開始後7日目~10日目、すなわち患者が最もつらさを感じる時期において、倦怠感、食欲不振、気分の落ち込みといった症状の改善がみられた(図1、2)。治療を継続する上で、患者が最もつらいと感じる症状のピークを抑制し、さらに治療開始の早期の段階から介入することが患者のQOLの維持に直結する重要な要素であると考えられる。

症例3はエリブリン服用中の患者である。エリブリンは本邦において2011年に手術不能または再発乳癌を適応症として保険適用を取得した微小管阻害薬であり、タキサン系やビンカルカロイド系薬剤とは異なる作用機序によって抗腫瘍効果を発揮する⁴⁾。第3相試験であるEMBRACE試験(NCT00388726)において、疲労は54%の患者に認められている⁵⁾。症例3について各サイクル投与前の状態を比較すると、人参養栄湯の内服開始後、倦怠感や食欲不振が徐々に改善し、眠気まで軽減していた(図3)。化学療法のサイクルを重ねるにつれて副作用に身体が慣れてくる場合も多いが、本症例のように治療負荷の蓄積により全身状態が低下し、サイクル投与前から症状スコアが高値となる場合もある。人参養栄湯は悪液質における食欲不振にも改善が報告されていることから⁶⁾、がん終末期にみられる悪液質の改善や、化学療法を継続する上で治療開始時点での全身状態を整えることに有用性を発揮する可能性が期待される。

症例4では、アベマシクリブ+フルベストラント併用療法を開始していた患者である。CDK4/6阻害薬であるアベマシクリブは、2018年にホルモン受容体陽性かつHER2陰性の手術不能または再発乳癌、2021年にホルモン受容体陽性かつHER2陰性で再発高リスク乳癌における術後薬物療法の適応で承認された比較的新しい経口分子標的薬である。しかしながら、主な副作用として、下痢や疲労感、骨髄抑制などが報告されており、治療を継続して

いくためには、発現時の適切な管理が必要とされる。下痢の症状にはロペラミドなどの西洋薬での対処が可能だが、疲労感に対しては、現在も十分な介入が確立されていないのが現状である。がん患者の疲労感には身体的、精神的側面の両方が含まれると考えられており、指標として使用されるCancer Fatigue Scaleは、身体的疲労感・精神的倦怠感・認知的疲労感という3つの下位尺度から構成されている。実際、化学療法を受ける患者の倦怠感の特徴として精神的倦怠感を強く感じる傾向が指摘されている⁷⁾。今回、十全大補湯から人参養栄湯への変更後、疲労感の軽減がみとめられ治療を継続することができた。人参養栄湯は十全大補湯と構成生薬が類似しているが、抗不安作用を有する陳皮⁸⁾や抗うつ作用を有する遠志⁹⁾が配合されている点が特徴である。本症例では長期にわたる化学療法の影響で、身体的のみならず精神的な疲労感も伴っていた可能性があり、人参養栄湯へ変更することで心身両面の疲労感が改善し、患者の満足感も得ることができた。

今回使用した人参養栄湯は術後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適応を有しており、がん患者を対象とした有効性に関する複数の報告がある。Oharaらは、化学療法中の悪性腫瘍患者で、嘔気や倦怠感の副作用が生じた症例を対象に、人参養栄湯の内服群と非内服群に分けて比較したところ、症状改善率は人参養栄湯内服群で33.9%、非内服群で14.3%と内服群で改善率が有意に高いことを示した¹⁰⁾。そのほかにも抗がん剤による疲労感¹¹⁾や食欲不振¹²⁾、不眠¹³⁾、骨髄抑制の軽減¹⁴⁾といった様々な症状に有効であると報告されている。また乳癌治療の支持療法としての漢方の治療経験として、倦怠感に人参養栄湯を積極的に使用したという報告もある¹⁵⁾。今回、各乳癌治療薬と人参養栄湯との併用投与を行うことで、倦怠感や食欲不振の改善がみられた。過去の研究では、人参養栄湯の抗疲労作用¹⁶⁾やグレリン応答性もしくは非応答性のNPY/AgRPニューロンの活性化が報告されており¹⁷⁾、これらの作用が改善に寄与したものと考えられた。

さらに、本症例では人参養栄湯の1日2回服用製剤を選択した。乳癌治療における経口薬剤は、1日1~2回の服用が主流である¹⁸⁾。複数薬剤を併用する際には、服用時間を可能な限り統一することが服薬アドヒアランス向上に有効と考えられ、服薬負担軽減に寄与することが期待できる。

乳癌の薬物治療は新規抗癌剤の導入により選択肢が多様化している今、治療成績の向上と同時に副作用への対応が求められている。患者のQOLをさらに向上させるためには治療に伴う副作用に早期に介入する支持療法の重要性は不可欠な段階に至っていると考えられる。本報告では作

用機序の異なる化学療法それぞれに人参養栄湯を投与したが、『食欲が出て楽になる』という声もあり、患者の満足度も高い印象である。支持療法の選択肢の一つとして、人参養栄湯は今後臨床現場において積極的に取り入れていく価値のある漢方薬であると考えられる。

【参考文献】

- 1) 田中和秀 ほか: 乳がん外来化学療法の副作用が日常生活および労働生産性に及ぼす影響. 医療薬学 41 (7): 515-526, 2015
- 2) 原由起子 ほか: 乳がん治療と最近の傾向. 日大医誌 80 (6): 281-284, 2021
- 3) Yokomichi N, et al.: Validation of the Japanese Version of the Edmonton Symptom Assessment System-Revised. J Pain Symptom Manage 50: 718-723, 2015
- 4) 小池良和 ほか: 転移・再発乳癌患者に対するエリブリン療法の有用性. 川崎医学会誌 44 (1): 71-78, 2018
- 5) Javier Cortes et al.: Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. THE LANCET Vol.377: 914-923, 2011
- 6) 岡本 亮: がん悪液質に対するアナモレリン塩酸塩と人参養栄湯の使用経験. phil漢方 98: 14-16, 2023
- 7) 浦 綾子 ほか: がん化学療法を受ける患者の倦怠感と健康関連QOLとの関連. 健康支援 21 (2): 159-167, 2019
- 8) 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
- 9) Yuan Hu et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 10) Ohara T, et al.: Clinical evaluation of the combine effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Japanese name, Hochu-Ekki-to) or Ren-Shen-Yang-Rong-Tang (Japanese name, Ninjin-Yoei-to) and anticancer drug tegafur. Yakuri to Chiryō 21; 4423-4434, 1993
- 11) 水野正彦 ほか: 婦人科癌治療後の全身状態改善、体力回復に対する人参養栄湯の臨床評価. 産科と婦人科 60: 1533-1545, 1993
- 12) 山本 宝 ほか: 女性性器癌患者の癌化学療法または放射線療法施行中の自・他覚症状、骨髄機能に及ぼす人参養栄湯の臨床評価について. Oncology & Chemotherapy 10: 126-34, 1994
- 13) 阿部憲司: 術後維持化学療法における人参養栄湯の使用経験. Prog. Med. 10: 2855-2863, 1990
- 14) 小田隆晴 ほか: 婦人科癌化学療法による骨髄抑制に対する人参養栄湯の使用経験. 山形県病医誌 38: 6-9, 2004
- 15) 住吉一浩 ほか: 乳腺診療における漢方治療. 日東医誌 Kampo Med 76 (4): 318-330, 2025
- 16) 河辺ももこ ほか: エラスターゼ誘発性COPDモデルマウスの疲労・倦怠感に対する人参養栄湯の効果. phil漢方 104: 38-41, 2024
- 17) Goswami C, et al.: Ninjin-yoei-to activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58064, 2019
- 18) 今日の治療指針2026. 医学書院 p.845-846

脳神経外科・脊椎脊髄外科診療で 有用な漢方薬処方

やすはらクリニック (香川県) 安原 隆雄

脳神経外科・脊椎脊髄外科診療では、頭痛をはじめとする様々な痛みやしびれから、体力低下、認知症、頭部外傷・脳卒中まで幅広い症状・病態を有して患者さんが受診される。当院での漢方薬処方の実際と印象的な2症例について、私の経験を報告する。

Keywords 葛根湯、補中益気湯、脳神経外科

はじめに

脳神経外科・脊椎脊髄外科を主戦場として2025年1月まで大学病院で長く勤務し、5月にクリニックを開業した。医師になり今年で29年目になる。「習うより慣れろ」で多くの患者さんを診てきた経験に基づいて、開業から1年弱の脳神経外科新米開業医がどのように漢方薬を使っているか報告する。

漢方薬が著効した2症例

症例1 51歳 女性 身長158cm 体重52kg

【主訴】 疲れやすさ、眠気、左半身のだるさ

【既往・現病歴】 既往にIgA腎症があるが、落ち着いていて、ステロイドなど薬剤使用は1年以上なし。X-10日前に2日間大汗をかいた後調子が悪く、疲れやすさや眠気があり、他院にて点滴するも、なかなかよくならなかった。また、その後数日、一度落ち着いたが、またすぐにだるさや不安が生じ、再度他院にて点滴をするも改善せず、当院を受診。

【所見・経過】 8月X日に当院を受診し、上記の状態と左半身のだるさを訴えた。頭部MRI、院内で測定可能な血算・CRP値、いずれも異常値がなかった。翌日、ごく軽度の高脂血症以外には問題が無いことも確認。頭部MRI前にはかなり不安を訴えられていたので、それが問題ないかわかり安心した顔をされていた。

何か元気が出てくる方向に処方できないかを考え、十分に水分摂取を行った上で、クラシエ補中益気湯エキス細粒3.75gを1日1回朝食前内服とした。3週間後に受診されると、見違えるような明るさで、「左半身のだるさは、内服開始から3日目には良くなり、だるさも今は全く感じない」

とのことだった。患者自身が、「寝る前に飲むと、更年期の何かすっきりしない感じがなくなり、目覚めが驚くほど良かった」とおっしゃられたので、これを良しとした。体のストレッチ指導や膝を強くする簡単な筋トレ指導を行い、補中益気湯を同量眠前内服として2ヵ月後再診とした。初冬にお会いした時には、「補中益気湯はやはり効いていると思う」とのことで、補中益気湯を継続処方とした。朝から午前の早い時間の冷え感を訴えられたので、起床時に葛根湯を追加処方し、3ヵ月後再診とした。体調もよく、快活であり、このまま経過を見ていくことができると考えている。

症例2 16歳 男性 身長173cm 体重60kg

【主訴】 頭痛、体調不良

【既往・現病歴】 なし

【所見・経過】 頭痛と体調不良で、学校も休む日があるということで受診。親としては、頭に何か問題がないか調べてほしいという気持ちが一番であった。頭部MRIで、小さいくも膜嚢胞を後頭蓋窩に認める以外には明らかな異常所見はみとめられなかった。「ずっと頭が痛い、特に朝の頭痛が酷い時には学校に行けない、行きたくなくなる」という訴えがあった。運動はあまりしておらず、初夏であったが、飲水は少なく500mL程度とのことだった。当院で通常お勧めしている、1日水分量として1.5Lの確保、肩の1日3回のストレッチに加えて、クラシエ葛根湯エキス錠6錠を朝食前内服とした。また、疼痛時にはロキソニン®を飲んででも効果が薄いということであり、イブプロフェン200mgを頓用で処方した。高校1年生で、頭痛も辛いのか、外来でも、口には出さないが、「葛根湯？ 漢方で俺の頭痛が治るんか？」というような表情であったが、「まあ、騙されたと思って、3週間続けてごらん。水分、スト

レッチ、葛根湯だよ」とお願いして帰っていただいた。3週間後の再診時、明らかに表情は良くなり、「頭痛はもう2週間以上起きていません。体も元気になったと思います」とのこと。話の途中で、「何が良かったと思う？」と振ると、「水分と葛根湯だと思います」と力強く返答した。冗談めかして、「処方した時、効くと思ってなかったやろ？」と問うと、悪びれもせず「ハイ」と即答した。葛根湯だけでしばらく頑張れそうだということで、1ヵ月後に再診し、経過も良いので、3ヵ月ごとに葛根湯処方を継続している。

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

漢方薬処方の実際

開業1ヵ月半後の2025年7月における1日の漢方薬処方を調査したので報告する。来院数83名中処方数は31処方であり、葛根湯が15処方、芍薬甘草湯が4処方、小青竜湯が3処方、六君子湯、抑肝散、防風通聖散が各2処方、八味地黄丸、五苓散、人参養栄湯が各1処方であった。

特筆すべきは漢方薬錠剤のニーズである。葛根湯15処方のうち、5処方は錠剤であった。女性、若年では特に漢方薬そのものが「飲めません…」ということもあるため、頼りになる存在である。一方で、錠数が多いため、最初は「錠剤で」と言っていた患者さんが、「そんなにたくさん飲まなきゃいけないなら、頑張って粉末で内服します」と翻意されることもある。飲まず嫌いの患者さんに漢方薬を試してもらうためにも、より少ない錠数で十分な効果をあげられるような商品開発が望まれるところである。

考 察

多くの痛み・しびれを有する患者さんを診察するなかで、様々な漢方薬を、患者さんからも教えてもらいながら、使い分けてきた。漢方以外の薬でも同じだが、副作用を考慮し、効果がでる最少量あるいは必要量を見つけてあげたいと考えている。また、1人の患者さんに対する漢方薬処方は2剤までにしたいと考えており、3剤以上処方する場合は、その効果・有効性を吟味しながら、長期間漫然と処方しないように考慮している。漢方薬処方について、2024年のオンライン調査では、86.7%の医師が漢方薬を処方しており、かなり一般化していると言えるが、漢方医学的診断(証)を根拠としていない医師が約半数(48.3%)であることが示された¹⁾。私もその一人であり、処方数は多いと思われるが、自分の処方が不正確・不十分なものではないか、

患者にとって益にならないものではないかと常に考えながら処方していきたい。

補中益気湯については、様々な報告があり、更年期障害にも使われている。虚弱な状態に対して効果を発揮する様々な補中益気湯の力が、だるさなどの症状の改善につながったと考える。一方、私はこの患者さんでは、眠前服用し、朝がすっきりするようになったことから、不眠・浅い眠りに対して有効性を示した可能性があると考えている。補中益気湯の不眠に対する論文²⁾では、7例全例で浅い眠りが改善し、7例中5例では朝の目覚めが改善している。私の当初の処方は朝食前であり、想定していなかったが、患者さん自身が、補中益気湯を眠前内服に切り替えて、運よく、大きな治療効果をもたらした可能性があると考えている。

葛根湯は、すでに緊張型頭痛についての報告がある³⁾。153例の緊張型頭痛患者に対する葛根湯処方のうち、1ヵ月以上の内服後効果判定ができた121例中99例(81.8%)で有効であった。副作用はほとんどなく、有効群と無効群を比較すると年齢、性別や合併症に差異がなく、他疾患の合併があっても、葛根湯の有効性に影響を与えなかった。私は多数の頭痛患者さんを診察しているが、100%片頭痛、100%緊張型頭痛という患者さんは稀で、どの患者さんもどちらの頭痛の要素も有していることがほとんどと考えている。そうすると、葛根湯の出番も重要性も増してくると思われる。

最後に、時代は変わり、薬も変わりゆくので、私たち医師は、患者さんのために常に新しい情報を入手し勉強し続けなくてはならない。その中で、これまで診療してきた経験、これは成功体験も失敗体験もどちらも重要であるが、どれだけ多くの引き出しを持ち、その引き出しをいざという時、開けることができるかどうかで、診療の成否が左右されると思っている。せっかく引き出しにいられておいても、錆びて開かなくなっていてはどうしようもない。たくさん患者さんに真摯に向き合い、話をし、考え続けることこそが、引き出しをスッと開けられる最善手であると思っている。患者さんが医師を育ててくれると考えているため、常に感謝の気持ちをもって診察にあたっていきたい。

【参考文献】

- 1) Uneda K, et al: Current situation and future issues with Kampo medicine: A survey of Japanese physicians. *Traditional & Kampo Medicine* 11: 156-166, 2024
- 2) 木村容子 ほか: 補中益気湯で不眠が改善した7症例. *日東医誌* 66: 228-235, 2015
- 3) 柴田 靖 ほか: 葛根湯が有効な緊張型頭痛の臨床像の解析. *脳神経外科と漢方* 5: 16-18, 2019

関節水腫を伴う変形性膝関節症に対し 防已黄耆湯が著効した2例

医療法人社団松永医院（茨城県） 中嶋 伸

変形性膝関節症（以下、膝OA）の急性増悪期における関節水腫は、疼痛および可動域制限の主要因となる。通常、NSAIDsや関節穿刺による管理が行われるが、高齢者においては副作用や侵襲性の観点から管理に難渋する例も少なくない。今回、反復する関節水腫に対し、防已黄耆湯の投与により著明な改善を認めた2例を経験した。

Keywords 防已黄耆湯、変形性膝関節症、水滯

I. 緒言 (Introduction)

変形性膝関節症 (Osteoarthritis of the Knee : 以下、膝OA) は、加齢に伴う関節軟骨の変性と摩耗を基盤とし、滑膜炎、骨棘形成、関節変形をきたす進行性の疾患である。本邦における膝OAの患者数は、X線診断による推計で約2,530万人、有症状患者数は約800万人と推定されており、超高齢社会において健康寿命を損なう主要な原因の一つとなっている¹⁾。膝OAの疼痛発生機序は多岐にわたるが、特に急性期や増悪期においては、滑膜の炎症に伴う関節液の過剰貯留 (関節水腫) が問題となる。関節包内の内圧上昇は、関節包や滑膜に分布する神経終末を刺激して安静時痛や運動時痛を引き起こすとともに、物理的な可動域制限をもたらし、患者の日常生活動作 (ADL) を著しく低下させる。したがって、速やかに滑膜の炎症を鎮静化し、貯留した関節液を排除することが治療の第一歩となる。

現在の「変形性膝関節症診療ガイドライン2023」²⁾において、薬物療法の第一選択はNSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) である。しかし、膝OA患者の多くは高齢者であり、NSAIDsの長期投与は消化性潰瘍、腎機能障害、心血管イベントのリスクを増大させる懸念がある。また、関節水腫に対する物理的な排除法として、関節穿刺およびヒアルロン酸ナトリウムの関節内注入は有効かつ一般的な手段である。しかし、これらは侵襲的処置であるため、反復施行に伴う医原性感染 (化膿性関節炎) のリスクはゼロではなく、何より処置に伴う疼痛は患者にとって大きな精神的・身体的苦痛となる。

このような背景から、NSAIDsに代わる、あるいはNSAIDsの使用量を減量しうる安全かつ有効な治療手段が求められている。漢方薬である防已黄耆湯^{ぼういおうぎとう}は、古来より

「水毒 (水滯)」すなわち水分代謝異常に伴う疼痛や浮腫に対して用いられてきた方剤である。今回、われわれは関節水腫を伴う膝OAの2症例に対し、防已黄耆湯を投与することで、NSAIDsや関節穿刺に依存することなく、速やかな水腫の消失と疼痛緩和を得た。本報告では、その臨床経過を詳述するとともに、現代医療における防已黄耆湯の有用性と、その適応病態 (証) について考察する。

II. 症例 (Case Presentation)

症例1 68歳 女性

【主 訴】 両膝関節痛、両膝関節水腫

【現病歴】 3年前より両膝の疼痛を自覚した。近医整形外科にて変形性膝関節症と診断され、ヒアルロン酸ナトリウム関節内注射等の保存的加療を受けていた。しかし症状のコントロールは不良で、関節水腫の再貯留を繰り返し、約1ヵ月に1回の頻度で関節穿刺 (排液) を要する状態であった。鎮痛薬 (NSAIDs) は胃部不快感が出現しやすいため連用できず、疼痛時のみ頓用していたが、ADLの制限が続いていた (図1)。

図1 症例1



【初診時身体所見】 身長 158cm、体重 56kg、BMI 22.4。両膝関節に軽度の変形と熱感のない著明な腫脹を認め、膝蓋跳動は陽性であった。血液検査にてCRP 0.05mg/dL以下、RF(リウマチ因子)陰性であり、炎症性疾患は否定された。東洋医学的所見では、全身的な肥満は認めないものの、皮膚の色は白く、筋肉は軟らかくしまりがなく(虚証)。舌診では舌質は淡紅、舌縁に歯痕を認め、脈は浮弱であった。局所の関節水腫および全身の筋肉の質、舌の歯痕から、病態の中心は「気虚」および「水滯」であると診断し、防已黄耆湯の適応とした。

【臨床経過】 NSAIDsを中止し、防已黄耆湯エキス製剤 18錠/日(分3、食前)の投与を開始した。投与開始2週間後には「膝の重だるさが抜けた」と自覚症状の改善を認めた。他覚的にも膝関節の腫脹は著明に軽減し、投与4週時点で膝蓋跳動は消失した。以後、関節水腫の再燃はなく、関節穿刺は一度も要していない。疼痛もVAS(Visual Analog Scale)にて初診時の70mmから10mmへと改善し、散歩などの日常生活に支障をきたさない状態を維持している。

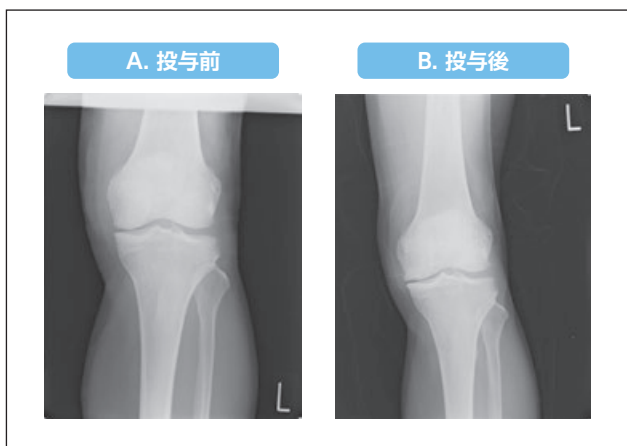
症例2 80歳 女性

【主 訴】 両膝関節痛

【現病歴】 数年前より両膝OAに対し、近医にて月1回程度のヒアルロン酸ナトリウム関節内注射を継続していた。しかし、注射の効果持続期間が短く、次の通院までに疼痛が増悪するため、ADLの維持が困難であった。高齢であり、NSAIDsの運用は腎機能への懸念から控えていた(図2A)。

【身体所見】 色白で肌のキメが細かく、筋肉は軟らかい、いわゆる「水太り」傾向の体型であった。問診にて「少し動くとすぐに汗が出る(多汗)」「体が重だるく疲れやすい(易疲労性)」といった訴えがあり、典型的な「防已黄耆湯証(虚証・水毒・衛気不固)」に合致していた。

図2 症例2



【臨床経過】 防已黄耆湯 18錠/日の併用を開始した。内服開始8週間後、徐々に「膝の重さが取れて軽くなった」と自覚症状の改善を認めた。疼痛の軽減に伴いヒアルロン酸注射の間隔を延長することが可能となり、現在は年2回程度(半年に1回)の投与で良好な状態を維持できている(図2B)。80歳と高齢であるが、胃部不快感などの消化器症状はなく、長期内服が可能である。

Ⅲ. 考察(Discussion)

1. 病態としての「関節水腫」と防已黄耆湯の作用機序

本報告の2症例はいずれも、関節水腫による関節内圧の上昇が疼痛の主座を占めていた。防已黄耆湯が著効した要因として、以下の2つの薬理作用が相乗的に働いたと考えられる。第一に、構成生薬である防已に含まれるアルカロイド成分シノメニンの作用である。シノメニンには、プロスタグランジン産生抑制作用や、IL-1 β やTNF- α といった炎症性サイトカインの産生抑制作用が報告されており、これにより滑膜の炎症を鎮静化したと推測される³⁾。第二に、特筆すべきは「利尿作用」による物理的な除圧効果である。近年の基礎研究において、防已黄耆湯は水チャネルであるアクアポリン(AQP)の機能を調節し、関節腔内に過剰に貯留した滲出液のリンパ管への吸収を促進する可能性が示唆されている⁴⁾。NSAIDsは炎症を抑えるものの、貯留した水分そのものを積極的に排除する作用には乏しい。対して防已黄耆湯は防已と黄耆、白朮の配合により、組織間の余剰水分を血管内やリンパ管へ還流させ、尿として排泄させる強力な利尿作用を持つ。本2症例においては、この利尿作用によって関節水腫が速やかに除去され、関節内圧が低下したことが、劇的な除痛につながったと考えられる。

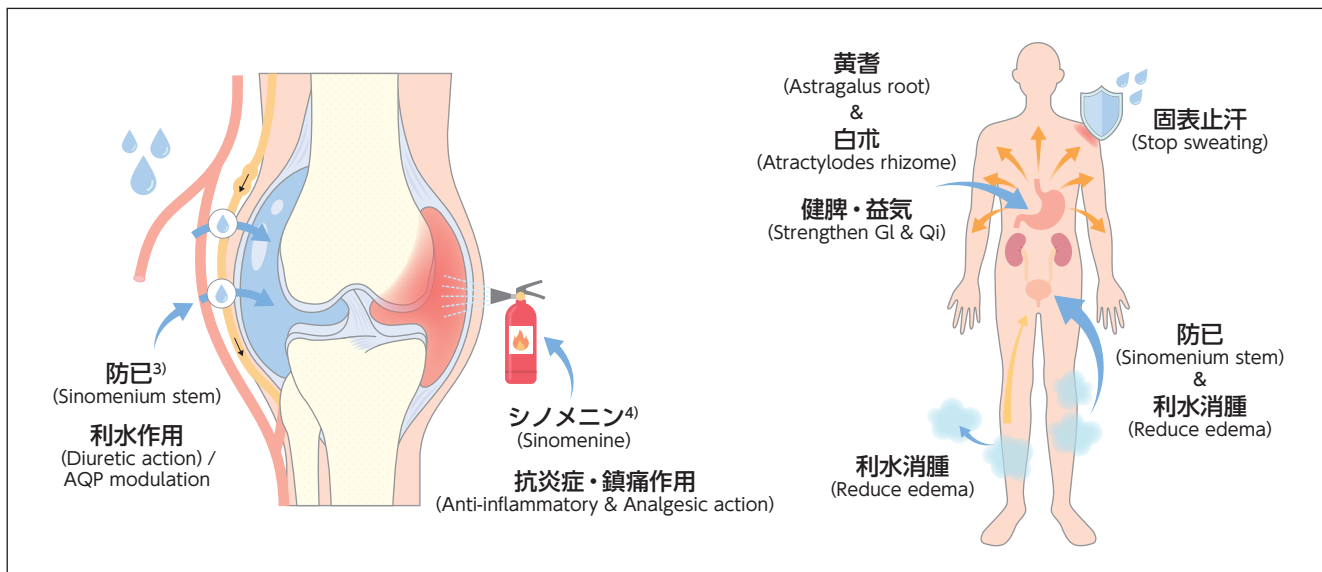
2. 鑑別診断と適応の明確化

膝関節に水が溜まる病態に対する漢方治療として、防已黄耆湯以外に「越婢加朮湯」などが挙げられるため、その鑑別は重要である。越婢加朮湯は「石膏」を含み、関節が赤く腫れ上がり、強い熱感を伴う「熱実証」に適応となる。本報告の2症例はいずれも局所の著明な熱感や発赤を伴わず、むしろ冷えや重だるさを訴えていたため、越婢加朮湯の適応ではなかった。

3. 肥満と「局所の水滯」についての再考

一般的に防已黄耆湯は、効能・効果として「色白で疲れやすく、汗のかきやすい傾向のある次の諸症：肥満症(筋肉にしまりのない、いわゆる水ぶとり)、関節痛、むくみ」と

図3 防已黄耆湯の作用メカニズム：『利水』と『益気』の協調



記載されており、肥満患者に用いられる頻度が高い。しかし、本研究の症例1はBMI 22台であり、全身的な肥満は認めなかった。それにも関わらず本剤が著効したのは、全身的な肥満がなくとも、膝関節という「局所」において著明な水滞(水腫)が生じていれば、本剤の標的となり得ることを意味する。臨床現場において、「太っていないから防已黄耆湯は適応外」と判断してしまうと、有効な治療機会を逸する可能性がある。BMIや体重のみにとらわれず、関節水腫(膝蓋跳動)、色白の皮膚、軟らかい筋肉、多汗、舌の歯痕といった「証」の所見を丁寧に拾い上げることが重要である。

4. 臨床的意義と安全性(「脾」へのアプローチ)

漢方医学において、防已黄耆湯は「気虚」すなわちエネルギー不足を補う作用を持つ。構成生薬の黄耆と白朮は、胃腸機能(脾)を立て直し、全身の水分代謝能を向上させる。

膝OA患者はNSAIDsによる胃粘膜障害を併発しやすいが、防已黄耆湯はむしろ胃腸機能を保護・改善する方向に働く。症例1のようにNSAIDsで胃部不快感が出る症例や、症例2のような80代の高齢者において、消化器症状を呈することなく長期間服用が可能であった点は特筆すべきである。また、症例1において関節穿刺が不要となり、症例2において注射回数が減少した事実は、患者の身体的・精神的負担を著しく軽減させた。漫然と水を抜く対症療法ではなく、本剤を用いて水分代謝を改善させることは、侵襲的処置を減らすための有効な戦略となり得る。

IV. 結語(Conclusion)

防已黄耆湯は、関節水腫を伴う変形性膝関節症に対し、優れた抗炎症作用と利水作用を発揮し、極めて有用な治療選択肢となる。本報告の2症例が示す通り、全身的な肥満の有無にかかわらず、関節局所の「水滞」を見極めて本剤を投与することで、速やかな水腫の消失が得られた。その結果、患者にとって侵襲の大きい関節穿刺や、副作用のリスクがあるNSAIDsの使用を劇的に減量・回避することが可能となった。漫然とした対症療法から脱却し、本剤を用いて病態そのものを改善させることは、通院や処置に伴う身体的・精神的負担を軽減し、高齢者のQOL向上に大きく寄与すると結論付ける。

【参考文献】

- 1) Yoshimura N: Epidemiology of osteoarthritis in Japan : the ROAD study. Clin Carciom. 21: 821-825, 2011
- 2) 日本整形外科学会 診療ガイドライン委員会: 変形性膝関節症診療ガイドライン 2023, 南江堂, 2023
- 3) Fujitsuka N, et al.: Boiogito, a Kampo medicine, improves hydrarthrosis in a rat model of knee osteoarthritis. BMC Complement Altern Med. 2015 Dec 24; 15: 451. doi: 10.1186/s12906-015-0979-7.
- 4) Majima T, et al.: Effect of the Japanese herbal medicine, Boiogito, on the osteoarthritis of the knee with joint effusion. Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol. 2012 Jan 10;4:3. doi: 10.1186/1758-2555-4-3.

知っておきたい六君子湯の 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 世医得効方

六君子湯の出典は、『世医得効方』（危亦林・1345年）である。四君子湯の加減方の一つとして取り上げられており、「四君子湯（人参・甘草・白茯苓・白朮）に陳皮・半夏を加えて六君子湯と名付ける」と紹介している（巻第五・大方脈雑医科・脾胃）。

効能又は効果

胃腸の弱いもので、食欲がなく、みぞおちがつかえ、疲れやすく、貧血性で手足が冷えやすいものの次の諸症：胃炎、胃アトニー、胃下垂、消化不良、食欲不振、胃痛、嘔吐

脾の概念

脾の生理作用

脾には、「運化を主る」「昇清を主る」「統血を主る」の3つの作用がある。

「運化を主る」は飲食物の消化・吸収・代謝と同化を支配し、津液の吸収と輸布に大きな影響力を持つ作用、「昇清を主る」は気の上昇するベクトルを与える作用、「統血を主る」は脈外に血液が漏出することを防ぐ作用である。

気の生成 (図1)

口から入った飲食物は胃に取り込まれ、小腸の泌別清濁により水穀の精微が吸収される。水穀の精微が腎の元気と混和され、脾の昇清作用によって胸腔に運ばれ、肺から吸収された気と混和されて宗気が生成される。

さらに、心から血脈に入る「營気」と、血管外に分布して全身の防衛作用を有する「衛気」の2つに分かれて全身を循環すると考えられている。

脾の病証 (図2)

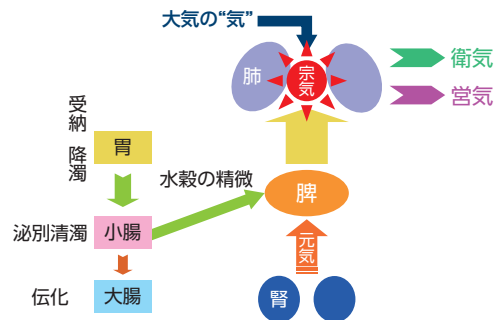
脾の病証の代表は、「脾気虚」と「痰湿困脾」である。

脾気虚は脾の機能の低下であり、消化吸収機能低下の症

状が現れる。この背景としては、痰湿困脾や長期の暴飲暴食、過労、全身の気虚や脾気の産生不足が連なって起こると考えられる。脾気虚は最も基本となる脾の異常と捉えられる。

「痰湿困脾」は、脾が持つ津液を分配する作用が低下することで生じた過剰な水分によって脾の働きが抑制される状態である。

図1 気の生成



- 小腸の泌別清濁(背景は脾の運化)により、水穀の精微が吸収される。
- 腎の元気と混和されて胸中に向かう。
- 肺からの大気と混和されて宗気が形成。
- 心から血脈に入る營気と、肺にコントロールされ三焦・膜理をめぐる衛気に分かれて全身を巡る。

図2 脾の病証



- 脾気虚：痰湿困脾、長期の暴飲暴食、過労、全身の気虚などにより生じる。脾気の不足により運化の失調をきたす。
【症状】食欲不振、腹満感、全身倦怠感(特に食後)、軟便があり、時に浮腫、羸瘦を伴う。顔色萎黄、舌淡、苔薄、脈緩弱。
- 痰湿困脾：痰湿による運化の障害・気滯を呈する。内外の湿邪、水分や油物、飲酒、脾気虚により発生し、痰まで派生することで増悪・慢性化する。
【症状】食欲不振、四肢が重だるい、胸苦しい、口が粘る、味がよくわからない、便は泥状あるいは下痢、舌苔は膩、脈濡。あるいは浮腫や尿量減少をきたす。

知っておきたい六君子湯の基本と臨床のポイント

痰湿困脾と脾気虚の関係

脾気虚による「水運停滞」で痰湿困脾をきたし、それが続くことによる「化生不足」は脾気虚をきたす。このように両者はある程度慢性化すると一緒に存在しうる病態である。

脾の気を高める代表処方

— 四君子湯・六君子湯・補中益気湯 — (図3)

脾の気を高める四君子湯は、脾気虚が単独で存在する病態に用いる処方である。

六君子湯は、四君子湯に陳皮・半夏を加味することで、痰湿困脾にもある程度対応可能な処方である。日本のような多湿の環境下では脾気虚と痰湿困脾が合併するため、脾気虚に加えて痰湿困脾にも対応できる六君子湯が頻用される。

補中益気湯は補気作用に加えて昇提作用を有しており、気を上昇させることに重点を置いた処方である。

六君子湯の方剤解説 (図4)

六君子湯の最も重要な治療目標は「脾気虚」であり、さらに脾気虚によって生じた「痰湿困脾」が合併した際に用いる処方である。

脾の機能を高める代表的な薬対である白朮・茯苓に、気を補う人蔘が加わる。さらに、無駄な水分を取り除き、気の流れを改善する生姜・半夏・陳皮と、産生された気が消耗しないように甘草を加え、大棗・生姜で消化吸收を助けながら、薬の働きが過剰にならないように調節するという組成となっている。

六君子湯の類縁処方との鑑別 (図5)

● 補中益気湯

補中益気湯の適応は肺・脾の気虚と、気の上昇低下である。気が下に落ち込む「気陥」の状況では内臓下垂、気が上の方に向かうと肺の気も不足して息切れ、声に力がないなどの症状や反復する気道感染症の遷延などの症状が現れるが、補中益気湯はこのような症状を改善する。さらに、脾気虚、中気下陷のために起こる食欲不振や立ちくらみに対応できる処方である。

● 茯苓飲

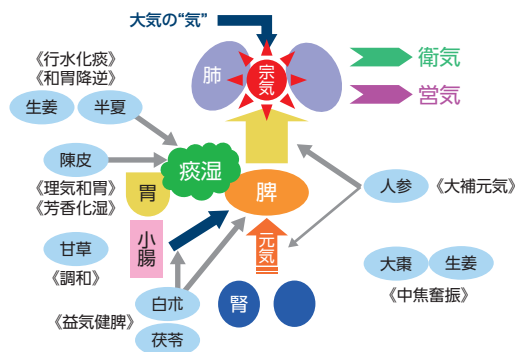
茯苓飲は、脾気虚だけでなく「胃飲」「胃の気逆」に用いる処方である。吐き気や口に水が溢れる、あるいは上腹部のもたれ感、胃部振水音のように水が溢れた症状に用いる処方である。

図3 脾の気を高める代表処方

	四君子湯	六君子湯	補中益気湯
組成	人蔘4：補気 朮4 } 益気健脾 茯苓4 } 甘草1 } 大棗1 } 振奮脾胃 生姜1 } 薬性調和	人蔘4 白朮4 茯苓4 甘草1 半夏4 } 理気化痰 陳皮2 } 和胃 大棗2 生姜0.5	黄耆4：補気昇提 人蔘4 白朮4 甘草1.5 升麻1 } 昇提 柴胡2 } 当帰3：和血 陳皮2：和胃 大棗2 生姜0.5
効能	補気健脾 補気健脾の基本型。 気滞があると注意。	補気健脾・理気化痰 痰湿困脾にもある程度 対応可能、胃の受 納作用も補佐。	補気昇提 気を上昇させる ことに重点。

図4 六君子湯の方剤解説

- 脾気虚：消耗・虚弱による食欲不振、消化不良
- 痰湿困脾：上腹部のつかえ感、舌苔白厚



● 人蔘湯

人蔘湯は、脾の気虚からさらに発展した「脾陽虚」の病態に用いる処方である。食欲不振、上腹部の冷え、冷たいものは食べられない、水様性の下痢など腹部の強く冷えた症状が目立つ場合に用いる処方である。

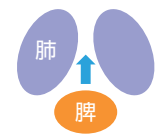



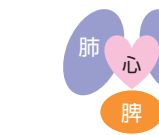
● 半夏瀉心湯

半夏瀉心湯は、「脾胃不和」(胃の湿熱と脾の気虚の合併)に用いる処方である。脾の気虚があるため食欲不振や軟便などの症状をきたしているが、一方で胃の中に熱があるため食欲が増し、相殺され、心窩部がつかえ下痢をして、食欲はないが食べようとすれば食べられ、しかし食べると症状が増悪するような病態に用いる処方である。

● 人蔘養栄湯

人蔘養栄湯が適応する病態は「脾気虚」「肺気虚」「心血

図5 六君子湯の類縁処方との鑑別

補中益気湯	茯苓飲	人參湯	半夏瀉心湯	人參養栄湯
 <p>肺 脾</p>	 <p>水飲 胃 脾</p>	 <p>胃 陽虚 脾</p>	 <p>湿熱 胃 脾</p>	 <p>肺 心 脾</p>
<p>気虚: 消耗し、疲れ、活力の低下。</p> <p>肺気虚: 息切れ、声に力がない、気道感染症の反復・治りにくい。</p> <p>脾気虚・中気下陷: 食欲不振、立ちくらみ。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 肺・脾の気虚と気の上昇低下。 ● つまり、疲れ、息切れ、食欲不振、立ちくらみの場合。 	<p>胃飲: 上腹部に胃液がたまった感じ、口に水が溢れる、胃部振水音。</p> <p>胃の気逆: 心窩部のつかえ、げっぷ、悪心、腹満感、嘔気。</p> <p>脾気虚: 虚弱性・消耗、長期の経過を背景とする食欲不振、軟便、下痢、食事で増悪する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 脾気虚 ● 胃飲・気逆 ● 嘔気、口に水が溢れる。 ● 上腹部のもたれ感、胃部振水音。 	<p>脾陽虚: 食欲不振、上腹部の冷え、下痢、舌質淡、水滑。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 脾陽虚 ● 食欲不振、上腹部の冷え、冷たいものは食べられない、下痢。 	<p>胃の気滞・気逆: 心窩部のつかえ、げっぷ、悪心、腹満感、嘔気。</p> <p>胃の湿熱: 消化管粘膜の発赤、胸やけ・灼熱感、分泌の亢進、食べようとすれば食べられる、舌苔黄。</p> <p>脾気虚: 虚弱性・消耗、長期の経過を背景とする食欲不振、軟便、下痢、食事で増悪する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 脾胃不和：胃の湿熱+脾の気虚。 ● 上腹部のつかえ感、軟便、舌黄苔、舌質紅。 ● 食欲はないが、食べようと思えば食べられる。しかし、食べる症状が悪化する。 	<p>脾気虚: 考えがまとまらない、疲れやすい、痩せる。</p> <p>肺気虚: 息切れ、慢性咳嗽、身体表現性障害。</p> <p>心血虚: 病的不安（予期不安）、熟眠障害。</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 肺・脾の気虚を背景として、心の血虚もきたしている。 ● つまり、慢性的息切れ、体重減少、サルコペニアに加えて不眠、意欲の減退、病的不安感。

虚]である。肺気虚があるために息切れ、慢性咳嗽などがあるとともに、脾気虚があるために食欲不振や精神症状が現れると考えがまとまらない、などの症状が現れる。加えて、心血虚が起こるため、病的不安感(予期不安)や熟眠障害などの精神症状が現れる。

慢性的息切れ、体重減少、サルコペニアなどの身体的フレイルだけでなく、不眠や意欲の減退、病的不安感など精神的フレイルも網羅する処方である。

臨床研究③

一食道がんで食道切除術を受けた患者を対象とした研究³⁾

六君子湯投与群と非投与群を比較検討したところ、六君子湯投与群の体重減少率は有意に低く、48週後のアシルグレリンレベルは有意に高かった。食道がん治療機能評価-食道症状スケールでは、52週後の食事の満足度は非投与群に比して有意に高く、六君子湯が消耗によって起こる食欲不振に有効であることが示された。

六君子湯の臨床研究

臨床研究①

一上部消化管症状(システマティックレビュー)¹⁾

上部消化管症状を対象とした六君子湯のランダム化比較試験24件のシステマティックレビューによると、六君子湯は5段階評価尺度で他の治療に比して有意な症状改善効果が認められた。

臨床研究②

一機能性ディスぺプシア(システマティックレビュー)²⁾

機能性ディスぺプシアを対象とした六君子湯のランダム化比較試験52件のシステマティックレビューによると、六君子湯の単独投与群は西洋薬との併用群、西洋薬単独群に比して総合臨床有効率において有意に優れていることが認められた。

六君子湯の臨床応用

● 症例1 84歳 男性、主訴：食欲不振(図6)

以前より食欲が低下しやすく体重の減少がみられていたが、肺炎の罹患でさらに食欲が低下し、以前よりも食べ

図6 症例1 84歳 男性

【主 訴】 食欲不振

【現病歴】 以前より食欲が低下しやすかった。この3年で5kg程度体重が減少していた。今回、肺炎に罹患した後から食欲が極端に低下して、以前より2割も食べられなくなった。

【現 症】 倦怠感あり、上腹部の軽度のつかえ感、もたれ感あり。軟便あり。特に湿度が高くなったり、水分摂取が多いとより食欲不振が増悪する。

脈診: 脈無力

腹診: 心窩部の軽度圧痛・抵抗、振水音

舌診: 舌胖大、白苔

【弁 証】 脾気虚、痰湿困脾

知っておきたい六君子湯の基本と臨床のポイント

られなくなった。倦怠感、上腹部の軽度のつかえ感、もたれ感、軟便の症状があり、特に湿度が高くなったり水分摂取が多いと、より食欲不振が増悪すると訴えていた。現症より、脾気虚・痰湿困脾と弁証し、六君子湯を処方したところ、内服約7日で食欲は改善し、体重は3kg増量した。

● 症例2 78歳 女性、主訴：上腹部不快感(図7)

以前より上腹部不快感があり、プロトンポンプ阻害薬と市販の胃腸薬の内服で症状が改善していたが、この2ヵ月で増悪したため当科を受診した。上部消化管内視鏡検査では逆流性食道炎と萎縮性胃炎を指摘されている。現症から、脾気虚・痰湿困脾と弁証し、六君子湯を処方したところ、内服2週間で上腹部不快感などの症状が改善した。さらに4週間後にはその他の症状も改善した。

六君子湯の鑑別処方 (図8)

六君子湯は、脾気虚と痰湿困脾の合併例に用いる。

鑑別処方について、補中益気湯は呼吸器(肺)と消化器(脾)の気虚に加え、気が上に昇らないための立ちくらみや内臓下垂などの症状が目立つ場合に用いる。四君子湯は、脾気虚のみで、痰湿困脾が合併していないことが前提であり、痰湿困脾が目立つ症例での使用を避けた方がよい。平胃散は湿邪困脾のみが存在するときに用いる処方であり、湿度が上昇すると食欲が低下するという場合に用いることができる。麦門冬湯は胃陰虚の症状に用いる。

六君子湯の要点 (図9)

六君子湯の適応となる病態は、「脾気虚」と「痰湿困脾」である。

類縁処方との鑑別点について、茯苓飲はより胃の中に水がたまっている症状や吐き気、げっぷといった症状が強く目立つ場合に用いる。人参湯は、胃腸の冷えがより目立つ場合に用いる。半夏瀉心湯は、脾胃不和が適用の病態である。補中益気湯は脾気虚から中気下陷となったために水様性の下痢、内臓下垂、立ちくらみ、あるいは脾の上にある肺の気が足りなくなって息切れなどが目立つ場合に用いる。人参養榮湯は身体的フレイルのみならず精神的フレイルも含めた、全体的なフレイル症状に対して用いる処方である。

図7 症例2 78歳 女性

【主 訴】 上腹部不快感

【現病歴】 以前より上腹部不快感があり、近医より処方されていたプロトンポンプ阻害薬と市販の胃腸薬の内服で症状が改善していたが、この2ヵ月で増悪してきたため受診。4ヵ月前の上部消化管内視鏡検査では、逆流性食道炎と萎縮性胃炎を指摘されている。

【現 症】 上腹部がもたれた感じで、冷たいものは食べたくないが、自覚的な上腹部の冷えは感じない。食欲はなく、食べすぎるともたれ感が増し、倦怠感も出やすい。大便は軟便傾向。

脈診：脈滑按じて無力

舌診：舌質淡紅、胖大、白苔

腹診：心下痞硬

【弁 証】 脾気虚・痰湿困脾

図8 六君子湯の鑑別処方

- 脾気虚：消耗・虚弱に伴う消化吸収機能の低下、食欲不振。
- 痰湿困脾：上腹部不快感、舌白苔。

≪鑑別処方≫

補中益気湯：呼吸器(肺)・消化器(脾)の気虚

四君子湯：単純に脾気虚のみ

平胃散：湿邪困脾のみ

麦門冬湯：胃陰虚(口腔乾燥、食欲はあるが、食べるとすぐに満腹、乾燥で悪化)

図9 六君子湯の要点

- 脾気虚：消耗・虚弱に伴う消化吸収機能の低下、食欲不振。
- 痰湿困脾：上腹部不快感、舌白苔。

≪他の処方との鑑別点≫

茯苓飲：脾気虚(消耗・虚弱、食欲不振)、胃飲(上腹部に水がたまる、口に唾液がたまる)、胃気上逆(げっぷ、嘔気)。

人参湯：脾陽虚(食欲不振、冷たいものは食べられない、上腹部の冷え、舌淡、下痢)。

半夏瀉心湯：脾胃不和(上腹部のつかえ感、嘔気、軟便、食べようと思えば食べられるが、食べると症状悪化、舌紅、黄色苔)。

補中益気湯：中気下陷(水様下痢、内臓下垂、立ちくらみ)、肺気虚(息切れ)。

人参養榮湯：気血両虚(羸瘦、倦怠感)、肺気虚(息切れ)・心血虚(不安、動悸)。

参考文献

- 1) Hoshino N, et al.: Complement Ther Med. 2019 Feb;42:255-263. doi: 10.1016/j.ctim.2018.11.025. Epub 2018 Nov 30.
- 2) Seok-Jae K, et al.: J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):64-74. doi: 10.1111/jgh.15208. Epub 2020 Aug 17.
- 3) Nakamura M, et al.: J Surg Res. 2016 Jul;204(1):130-8. doi: 10.1016/j.jss.2016.04.004. Epub 2016 Apr 13.

人参養栄湯は老化に伴う 小腸吸収面（絨毛・上皮糖衣）の 退行を抑制する



クラシエ株式会社 漢方研究所

足原 佑弥、高野 恭平、河口 恵、道原 成和、千葉 殖幹

背景

近年の日本の急速な医療の発展は、国民の平均寿命の伸長に貢献し、世界トップクラスの水準にある。一方で、健康寿命の延伸はそれに十分に追従しておらず、平均寿命と健康寿命の差の拡大が課題となっている。この差は個人のQOLの低下のみならず、国全体での医療費や介護費の増大とも関連するため、早急な対応が求められている。こうした背景のもと、健康寿命延伸を目的とした高齢者のフレイル対策が推進されている¹⁾。

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」と日本老年医学会において定義されており、身体的、精神的、社会的要因が相互に関連して進行する²⁾。具体的には、介護を必要とする前段階として位置づけられ、まだ回復の見込みがあるものの、そのままでは近い将来要介護状態となる危険性が高い状態と考えられている³⁾。フレイルはFriedらの指標に基づき評価され、その指標の一つに体重減少が含まれ⁴⁾、5%以上の体重減少がフレイル有病率の上昇と関連することが示されている⁵⁾。したがって、加齢に伴う体重減少や低栄養の進行を抑えることは、フレイル対策における重要な視点である。

こうした加齢に伴う低栄養や体重減少の背景の一つとして、近年、腸管機能の加齢性低下を表す「ガットフレイル」という概念が提唱されている⁶⁻⁸⁾。腸管のバリア機能は、粘液層やグリコカリックスなどの物理的バリアと、パネート細胞由来の抗菌分子などの化学的バリアにより構成される^{9, 10)}。物理的バリアにおいては、特に小腸では栄養吸収を妨げない薄い粘液層と、粘膜表面の糖タンパクによるグリコカリックスが発達し、大腸では大量の腸内細菌との接触を防ぐために厚い粘液層が発達している¹¹⁾。小腸は栄養吸収が主機能であり、絨毛および微絨毛により表面積が著しく増大している。この吸収構造維持には、微絨毛表面に形成されるグリコカリックスが重要な役割を果たしており、腸管内の物質が上皮細胞へ直接接触するのを防ぐことで、絨毛構造と吸収機能を保護している¹¹⁾。加えて、グリコカリックスは栄養素、特に糖質とタンパク質の最終消化の場であると同時に、微絨毛に密着することで絨毛の表面

積を実質的に拡大し、栄養吸収の効率化に貢献している¹²⁾。しかしグリコカリックスは加齢により菲薄化および密度低下を起し、微絨毛表面の保護機能が弱まることが報告されている¹³⁾。その結果、刺激物などが絨毛の上皮細胞に接近・接触しやすくなり、炎症や酸化ストレスの増加を介して上皮細胞のアポトーシスが亢進する^{14, 15)}。これにより絨毛・微絨毛の機能障害や萎縮が生じ、栄養吸収能の低下も引き起こす¹⁶⁾。一方で、上皮細胞死の増加はグリコカリックスの維持を低下させ、さらにその構造的破綻を進行させる。このようなグリコカリックス損耗と細胞死の相互増悪により腸管バリア機能は低下し、腸管炎症や栄養不良を背景としたガットフレイルが進行する。

高齢のフレイル患者に処方される漢方薬に人参養栄湯がある。この処方には12種類の生薬で構成される代表的な気血双補剤であり、高齢で虚弱性が強い患者の体力低下や食欲不振、疲労倦怠、貧血などに対する効果があることから¹⁷⁻¹⁹⁾、フレイルに対する治療薬として広く応用されている。腸管に対する有用性についても検討が進められており、基礎研究では、自然老化マウスや早老モデルであるKlotho-hypomorphicマウス(以下、Klothoマウス)の老化後期を用いた研究において、人参養栄湯が小腸の絨毛や微絨毛萎縮を伴う栄養吸収能低下を改善することが報告されている^{20, 21)}。臨床研究においても、人参養栄湯が低栄養患者における総コレステロール値を上昇させ、栄養状態を改善する効果が示されている²²⁾。また、人参養栄湯の構成生薬である白朮の成分のAtractylodes macrocephala polysaccharides 1が潰瘍性大腸炎モデルマウスの腸管バリア機能を改善したと報告されている²³⁾。これらの知見をふまえると、人参養栄湯の低栄養改善効果には、絨毛構造および微絨毛表面のグリコカリックスを含む小腸吸収面の保護・維持が関与する可能性が推測される。

そこで本研究では、自然老化で最終110週齢の老齢後期個体を使って、加齢に伴う小腸吸収面の構造的変化、すなわち吸収面積を規定する絨毛・陰窩構造と、微絨毛表面のグリコカリックス層および吸収上皮の細胞死レベルを評価するとともに、これらに対する人参養栄湯の有効性を検討することを目的とした。

方法

C57BL/6J系雄性マウス80週齢をジャクソン・ラボラトリー・ジャパンより購入し、馴化後にげっ歯類用通常飼料MF(オリエンタルバイオ(株))に人参養栄湯1%または3%エキスを混合したペレットを給餌した。動物は、8:00点灯、20:00消灯の12時間の明暗周期で餌と水は自由に摂食させた。飼育条件は、床敷きケージに3~5匹ずつ飼育し、ケージ内には環境エンリッチメントを入れて飼育した。体重は人参養栄湯投与前である20ヵ月齢から28ヵ月齢まで1ヵ月ごとのデータを算出した。

群分けはケージ単位の体重に基づいて、老齡未治療群、人参養栄湯1%混餌投与前群、人参養栄湯3%混餌投与前群の3群(各群n=6~10)に分けた。給餌開始から7ヵ月後に剖検し小腸を摘出し、中性緩衝PFA固定を行い、パラフィン切片を作製して観察に供した。なお、若齡マウス18週齢群は剖検直前に納入し、1週間馴化後、同様に剖検に供した。

栄養吸収の中心となる臓器である小腸の病理組織学的解析はHE染色にて絨毛(絨毛長・絨毛幅)と陰窩(陰窩深・陰窩幅)を評価後、各パラメーター(陰窩面積・表面積倍率・絨毛のターンオーバー指標)を算出した。アルシアンブルー(AB)染色にて小腸絨毛周囲のAB陽性層の厚さ測定および杯細胞数測定、TUNEL法にてアポトーシス細胞を

評価した。各個体、絨毛または陰窩を10~15本または10~15箇所解析した。AB陽性層の厚さは1個体につき、3本の絨毛をランダムに選定し、ImageJを用いて解析した。

- ・ 陰窩面積 = 陰窩深 × 陰窩幅
- ・ 表面積倍率(Kisielinski法²⁴⁾: 漿膜側に対する粘膜側表面積 = $\{(絨毛長 \times 絨毛幅) + (絨毛幅 / 2 + 陰窩幅 / 2)^2 - (絨毛幅 / 2)^2\} / (絨毛幅 / 2 + 陰窩幅 / 2)^2$
- ・ 絨毛のターンオーバー指標 = 陰窩深 / 絨毛長

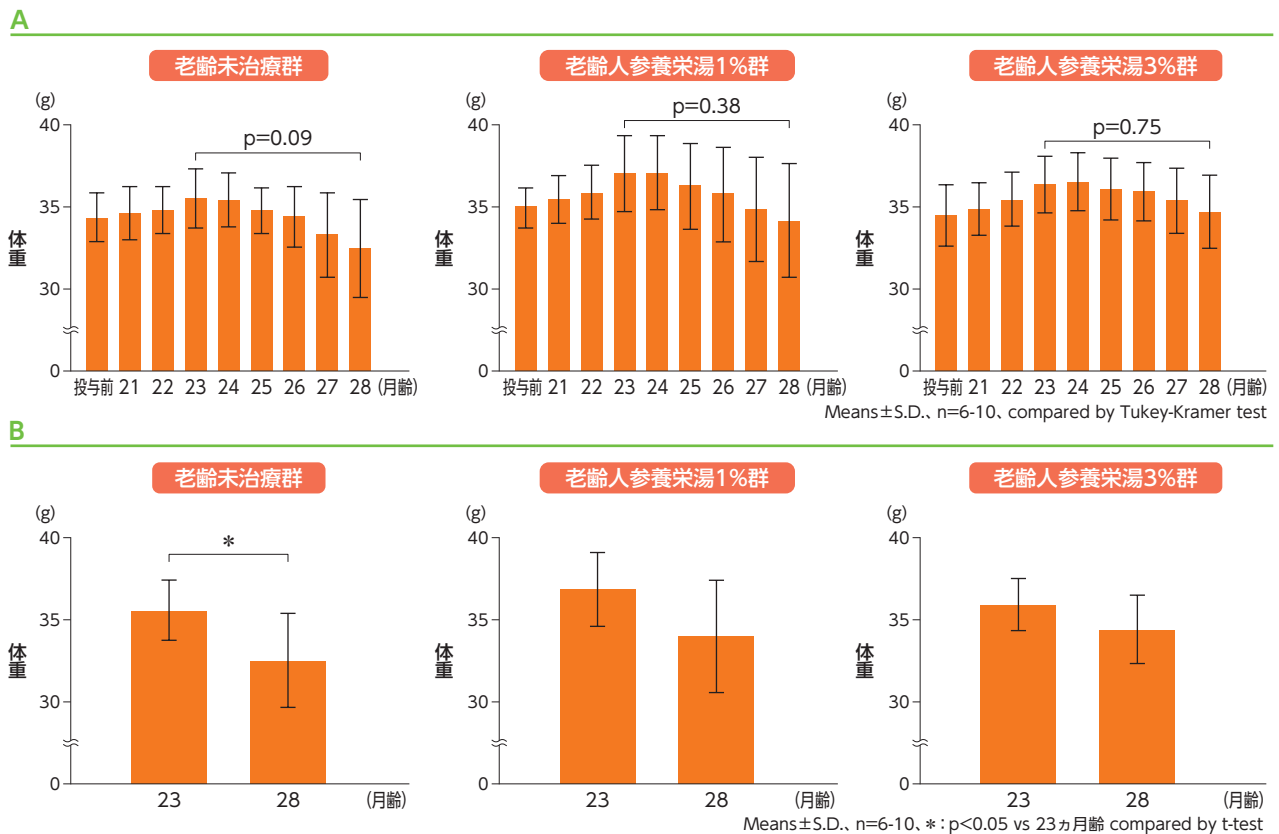
群間の有意差検定についてはTukey-Kramer test、Dunnett's test、Student's t-testを用い、危険率5%未満(p<0.05)を有意差ありと判断した。

結果

[自然老化マウスの体重変化に対する人参養栄湯の効果]

老化マウスの体重を検討したところ、老齡未治療群は23ヵ月齢をピークに体重が低下しているのに対し、人参養栄湯混餌投与前群では体重の維持傾向が認められた(図1A)。そこで、さらに月齢を指標として詳細に解析した結果、23ヵ月齢および剖検時の28ヵ月齢において、老齡未治療群では有意な体重低下を示した。一方、人参養栄湯混餌投与前群ではこれらの時点において有意な体重低下は認められなかった(図1B)。

図1 自然老化マウスの体重変化に対する人参養栄湯の効果



[自然老化マウスの小腸構造的変化に対する人參養栄湯の効果]

小腸の構造のうち、栄養吸収の役割を担う絨毛と、絨毛基部に存在する管状のくぼみである陰窩に着目し、解析を行った。絨毛長は若齢群と比較して、老齢未治療群で有意に減少したのに対し、人參養栄湯混餌投与群では1%・3%いずれもこの減少を有意に抑制した(図2A)。また、陰窩面積は若齢群と比較して老齢未治療群で増加傾向を示したのに対し、人參養栄湯混餌投与群ではこれがいずれも有意に減少した(図2B)。さらに小腸の栄養吸収に必要な腸管単位長さあたりの表面積を三次元的に評価する指標として表面積倍率を算出した。その結果、若齢群と比較して、老齢未治療群では表面積倍率が有意に低下したのに対し、人參養栄湯混餌投与群ではいずれもこの低下を有意に抑制した(図2C)。絨毛のターンオーバー指標である陰窩深/絨毛長は老齢未治療群で有意に上昇したのに対し、人參養栄湯混餌投与群では1%・3%いずれもこの上昇を有意に抑制した(図2D)。

[自然老化マウスの絨毛周囲のAB陽性層の厚さに対する人參養栄湯の効果]

小腸のグリコカリックスを含む酸性層を評価するため、絨毛周囲のAB陽性層の厚さについて評価した。その結果、若齢群と比較して老齢未治療群でAB陽性層の厚さが有意に減少したのに対し、人參養栄湯3%混餌投与群ではこの減少を有意に抑制した(図3)。

[自然老化マウスの小腸上皮細胞のアポトーシスに対する人參養栄湯の効果]

小腸絨毛における死細胞について検討した。その結果、若齢群に対して老齢未治療群でTUNEL陽性細胞の増加が確認されたのに対し、人參養栄湯混餌投与群では1%・3%いずれもこの増加を抑制する様子が確認された(図4：次頁参照)。

図2 自然老化マウスの小腸構造的変化に対する人參養栄湯の効果

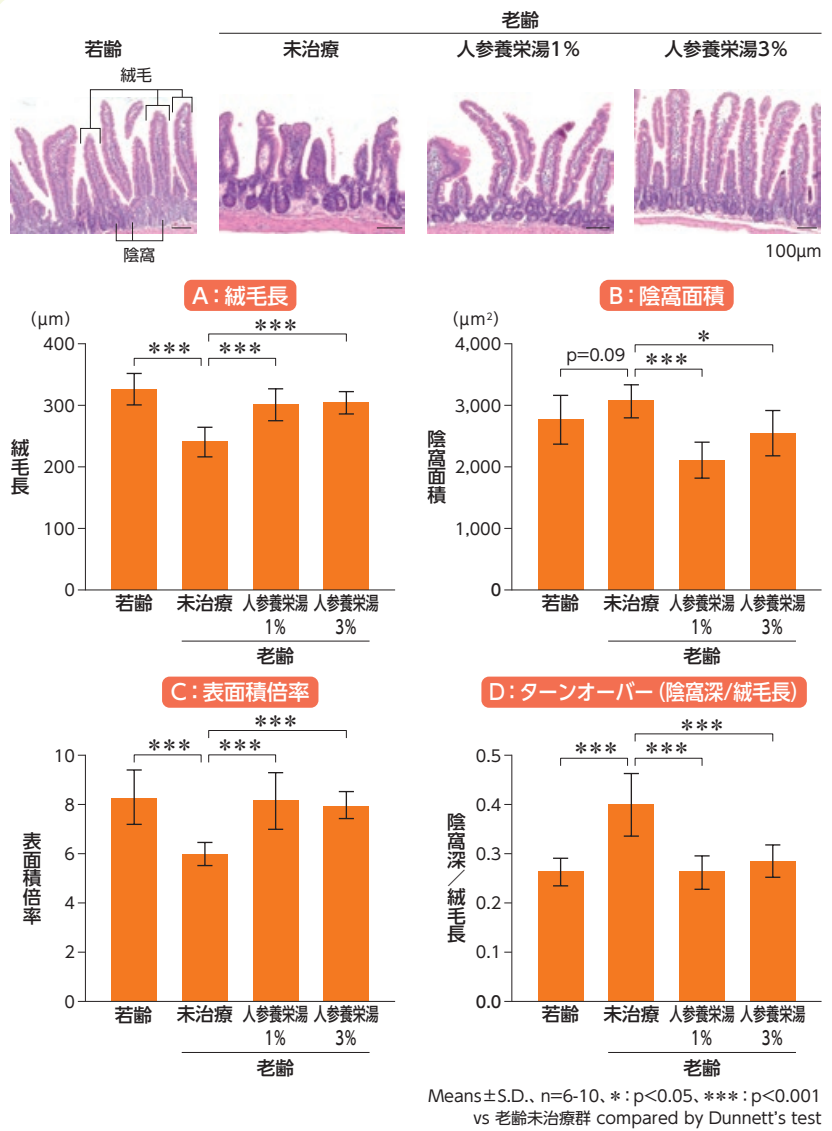
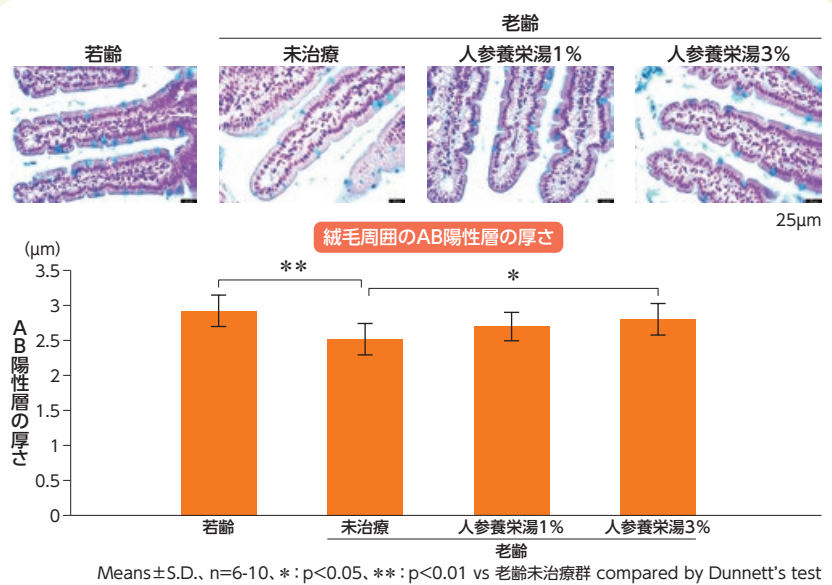


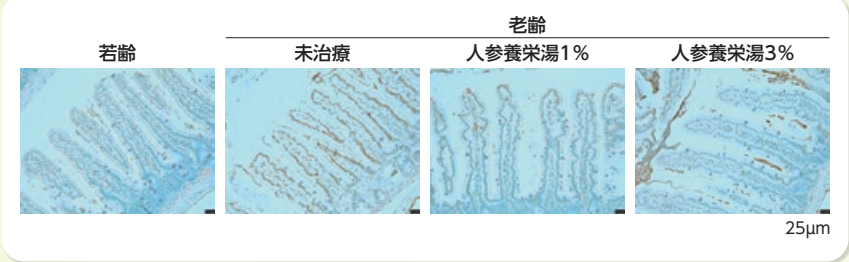
図3 自然老化マウスの絨毛周囲のAB陽性層の厚さに対する人參養栄湯の効果



【自然老化マウスの小腸杯細胞数に対する人參養栄湯の効果】

粘液産生および分泌を行う杯細胞の絨毛および陰窩における数を検討した。その結果、絨毛、陰窩ともに若齢群と比較して、老齢未治療群で有意に増加したのに対し、人參養栄湯混餌投与群ではこの増加を有意に抑制した(図5A、B)。

図4 自然老化マウスの小腸上皮細胞のアポトーシスに対する人參養栄湯の効果



考 察

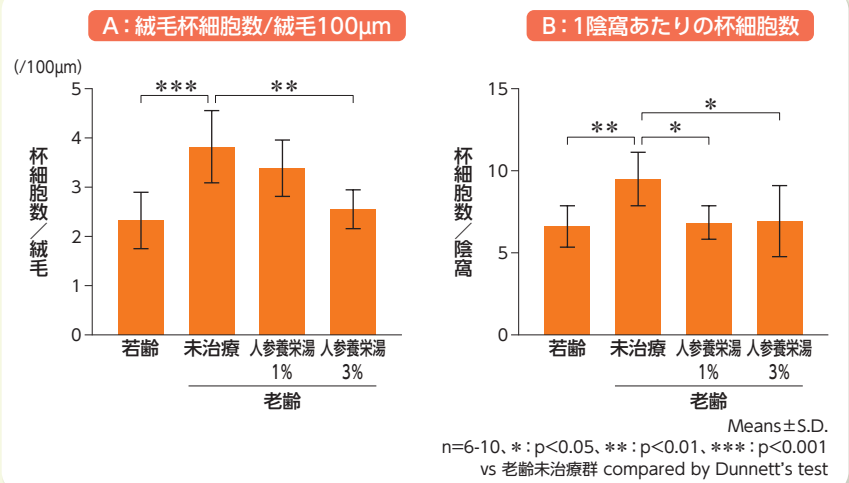
本研究では、自然老化の老齢後期のマウスにおいて認められた小腸のグリコカリックスを含む酸性層の菲薄化が、人參養栄湯混餌投与により有意に抑制された。また、体重減少(図1)、絨毛長の萎縮においては、Klothoマウスの報告と同様に有効性が示された²⁰⁾。これらの結果は、人參養栄湯が加齢に伴う小腸の形態学的変化に影響を及ぼす可能性を示す。

小腸は管腔に向かって突き出した絨毛と、絨毛基部から粘膜側に陥入した管状のくぼみである陰窩で構成されている。

絨毛は効率的な栄養吸収のための表面積の拡大の役割を担い、陰窩は腸管上皮幹細胞を含み、外部刺激によって傷つきやすい腸管上皮の急速なターンオーバーを継続的に行う起点となる²⁵⁾。先行文献では、加齢に伴う絨毛のサイズや密度、表面積などのパラメーターの低下により、栄養吸収活性が低下すると報告されている²⁶⁾。このため、まずは今回使用した老齢後期マウスにおける小腸絨毛長および表面積倍率を検討したところ、人參養栄湯が絨毛長の低下と表面積率低下を有意に抑制した(図2A、C)。これらの形態学的改善は、小腸の吸収面積低下を緩和し、栄養状態の増悪や体重減少の進行を抑制した可能性が考えられた。

小腸上皮のターンオーバーは、始めに陰窩に存在する幹細胞が分化し、吸収上皮細胞や杯細胞、パネート細胞などの細胞が絨毛に供給され、絨毛表面を上行後、絨毛先端から腸内腔側に脱落する²⁷⁾。小腸ではこの新陳代謝すなわちターンオーバーが活発に行われている。しかし、加齢に伴い小腸上皮幹細胞の分化バランスが破綻し、ターンオーバーを乱すことにより、上皮細胞が適切に絨毛まで供給されず絨毛萎縮が起こるとともに、陰窩は肥大し陰窩過形成となる^{28, 29)}。また、分化バランスの破綻は、絨毛系における杯細胞の増加を引き起こすことが報告されている^{29, 30)}。本研究においても老齢で絨毛萎縮、陰窩面積の増加傾向(図2A、B)および杯細胞数増加(図5A、B)が確認され、

図5 自然老化マウスの小腸杯細胞数に対する人參養栄湯の効果



先行文献の結果と整合した。

一方で、人參養栄湯の投与によって、これら3つの指標が改善された。その所見から、人參養栄湯は、老化に伴う小腸ターンオーバーの乱れを改善する効果があると考えられた(図2D)。さらに、加齢に伴う上皮の傷害や細胞死は局所の炎症細胞の集積やTNF α などの炎症性サイトカインの産生を伴い^{31, 32)}、これが代償的に陰窩の幹細胞を増殖側へと傾けることで、前述の分化バランスの乱れから陰窩過形成をさらに増悪させる。本研究でも、組織像において絨毛・陰窩付近に炎症細胞の集積が観察され、人參養栄湯投与群ではこの所見は乏しかった。人參養栄湯は早老マウスにおける炎症性サイトカインIL-1 β を抑制することが報告されており³³⁾、こうした炎症性の増悪に対しても保護的に作用した可能性が考えられる。

小腸の絨毛を構成する上皮細胞には、栄養を吸収するために微絨毛が存在する。微絨毛とは、小腸上皮細胞の頂端に存在する微小突起であり、表面積を増大させることで栄養の消化および吸収を効率化する構造であり、グリコカリックス層に保護されている。別週齢モデルではあるが、老齢マウスの小腸微絨毛が加齢で減衰し、人參養栄湯で改善するという報告もある²¹⁾。本研究においては、加齢に伴う小腸のグリコカリックスを含む酸性層の菲薄化が認められたのに対し、人參養栄湯投与によりその菲薄化が有意

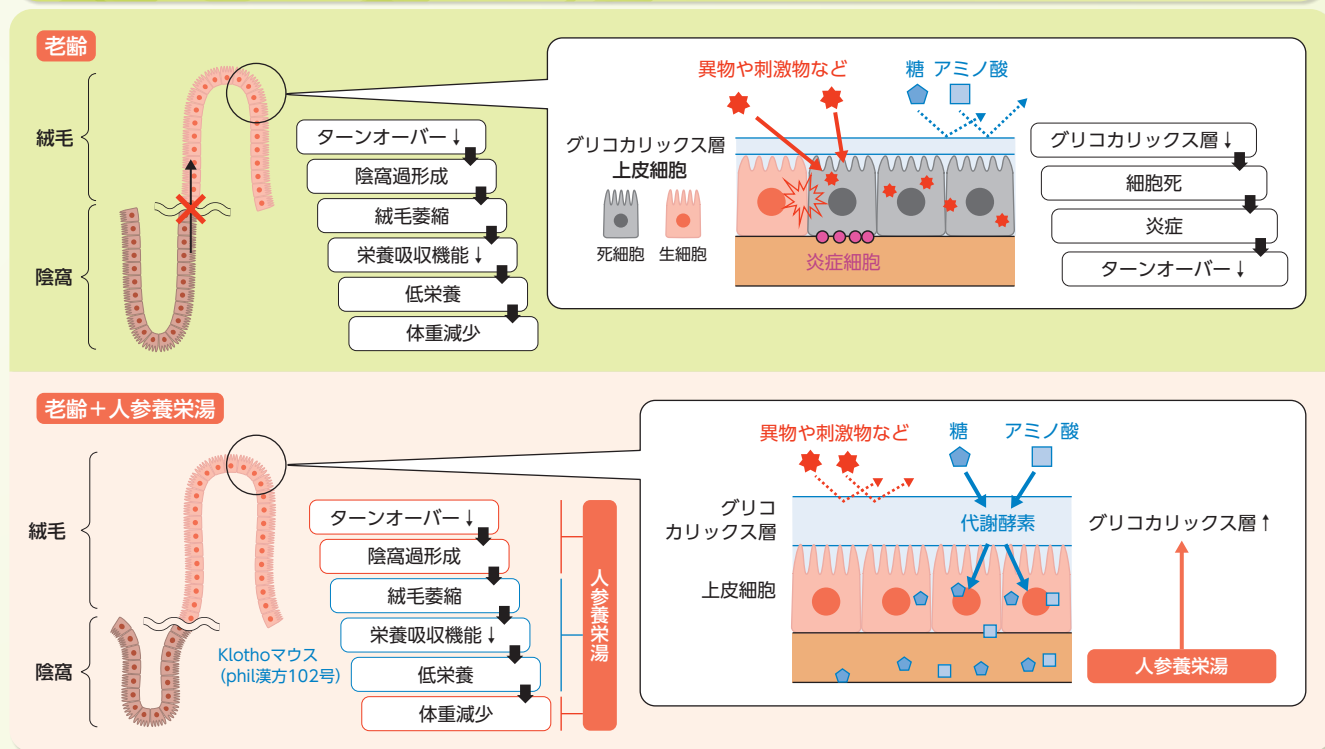
に抑制された(図3)。グリコカリックス層の菲薄化により、経口で摂取した食物や化学物質、細菌などが上皮細胞に接触しやすくなる。この結果、炎症反応や酸化ストレスが亢進し、それに伴いターンオーバーの乱れが生じ、上皮細胞のアポトーシスが促進される^{14, 15)}。本研究においても、老化マウスで絨毛における死細胞の増加が認められたのに対し、人参養栄湯投与によりこれが抑制される傾向が示された(図4)。これらのことから、人参養栄湯による絨毛萎縮改善には、グリコカリックスの維持と続く上皮細胞死の抑制が寄与した可能性がある。さらに、グリコカリックスは消化酵素の保持基盤として機能し、糖質やタンパク質等の栄養素の終末消化と吸収の場として重要である^{34, 35)}。そのため、グリコカリックス層の構造低下は酵素の局在と活性維持を障害し、消化酵素の作用や吸収効率の著しい低下をもたらす。これらのことから、人参養栄湯による栄養吸収の向上には、①絨毛萎縮の改善、②絨毛上の吸収上皮細胞の生存率向上、③グリコカリックスの保持による消化

吸収の効率化、④グリコカリックスに保護される微絨毛の維持などが影響していると考えられる。

以上より、人参養栄湯は、加齢に伴う小腸吸収面の退行ー絨毛・微絨毛の構造的萎縮とその表面を覆うグリコカリックス層の菲薄化ーを多面的に抑制し、上皮細胞の生存維持と栄養の終末消化・吸収環境の保持を介して、低栄養および体重減少の進行を緩和しうることが示唆された(図6)。

今後は、栄養吸収機能の直接的評価(脂肪酸、グルコース/アミノ酸トランスポーター)およびバリア機能(タイトジャンクション構成分子、腸管透過性)の解析を行い、本研究で示唆された「構造維持」と「機能維持」の関係と人参養栄湯の作用を明確にする必要がある。加えて、杯細胞の分化および粘液分泌機構の解析により、グリコカリックス層と並ぶ小腸粘膜保護層に対する人参養栄湯の作用をより明確にできると考える。さらに、陰窩幹細胞の増殖・分化過程への作用点を同定し、小腸上皮恒常性維持に対する人参養栄湯の作用メカニズムの検討を進める。

図6 まとめ



【参考文献】

- 1) 内閣府. 経済財政諮問会議「経済・財政再生計画 改革工程表」. 2016. https://www5.cao.go.jp/keizai-shimon/kaigi/special/reform/report_281221_2.pdf
- 2) 日本老年医学会. フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. 2014. Available from: https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf
- 3) 山田 実. サルコペニアとフレイル. 脊髄外科. 2020; 34(1): 12-19.
- 4) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001; 56(3): M146-56.
- 5) Crow RS, Petersen CL, Cook SB, Stevens CJ, Titus AJ, Mackenzie TA, et al. Reported weight change in older adults and presence of frailty. *J Frailty Aging*. 2020; 9(2): 74-81.
- 6) Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018; 15(9): 505-22.
- 7) Okamura T, Hamaguchi M, Mori J, Yamaguchi M, Mizushima K, Abe A, et al. Partially hydrolyzed guar gum suppresses the development of sarcopenic obesity. *Nutrients*. 2022; 14(6): 1157.
- 8) Naito Y. Gut frailty: Its concept and pathogenesis. *Digestion*. 2024; 105(1): 49-57.
- 9) Salvo Romero E, Alonso Cotoner C, Pardo Camacho C, Casado Bedmar M, Vicario M. The intestinal barrier function and its involvement in digestive disease. *Rev Esp Enferm Dig*. 2015; 107(11): 686-96.
- 10) Vancamelbeke M, Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11(9): 821-34.
- 11) Pelaseyed T, Hansson GC. Membrane mucins of the intestine at a glance. *J Cell Sci*. 2020; 133(5): jcs240929.
- 12) Snoeck V, Goddeeris B, Cox E. The role of enterocytes in the intestinal barrier function and antigen uptake. *Microbes Infect*. 2005; 7(7-8): 997-1004.
- 13) DeLano FA, Schmid-Schönbein GW. Aging by autodigestion. *PLoS One*. 2024; 19(10): e0312149.
- 14) Layunta E, Jäverfelt S, van de Kooijwijk FC, Sivertsson M, Dolan B, Arike L, et al. MUC17 is an essential small intestinal glycocalyx component that is disrupted in Crohn's disease. *JCI Insight*. 2024; 10(3): e181481.
- 15) Abrams GD, et al. Influence of the normal flora on mucosal morphology and cellular renewal in the ileum. *Lab Invest*. 1963; 12: 355-364.
- 16) Ritchie JM, Rui H, Zhou X, Iida T, Kodoma T, Ito S, et al. Inflammation and disintegration of intestinal villi in an experimental model for *Vibrio parahaemolyticus*-induced diarrhea. *PLoS Pathog*. 2012; 8(3): e1002593.
- 17) Sakisaka N. Long-term administration of ninjin'yoeito to treat frailty in older adults: A case series. *Neuropeptides*. 2022; 93: 102244.
- 18) Ohsawa M, Tanaka Y, Ehara Y, Makita S, Onaka K. A possibility of simultaneous treatment with the multicomponent drug, Ninjin'yoeito, for anorexia, apathy, and cognitive dysfunction in frail Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis Rep*. 2017; 1(1): 229-235.
- 19) Suzuki S, Aihara F, Shibahara M, Sakai K. Safety and effectiveness of Ninjin'yoeito: A utilization study in elderly patients. *Front Nutr*. 2019; 6: 14.
- 20) 千葉殖幹 ほか. 老化による栄養不良に対する人参養榮湯の効果検討. *phil漢方*. 2024; 102: 39-43.
- 21) 唐 方, 中西由香, 中野 厚, 阿部博子. 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用. *日本東洋医学雑誌*. 1997-1998; 48(1): 7-15.
- 22) 浅岡大介 ほか. 食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養榮湯の層別解析の検討. *phil漢方*. 2024; 104: 15-19.
- 23) Mao M, Meng Q, Shentu C, et al. *Atractylodes macrocephala* polysaccharides ameliorate ulcerative colitis by regulating gut microbiota and IL-17RA signaling pathway. *Food Sci Hum Wellness*. 2025.
- 24) Kisielinski K, Willis S, Prescher A, Klosterhalfen B, Schumpelick V. A simple new method to calculate small intestine absorptive surface in the rat. *Clin Exp Med*. 2002; 2(3): 131-5.
- 25) Gregorieff A, Stange DE, Kujala P, Begthel H, van den Born M, Korving J, et al. The ets-domain transcription factor Spdef promotes maturation of goblet and paneth cells in the intestinal epithelium. *Gastroenterology*. 2009; 137(4): 1333-45.e1-3.
- 26) 馬場良子 ほか. 回腸吸収上皮細胞の形態及び機能の変化. *日本顕微鏡学会誌*. 2017; 52(1): 35-41.
- 27) Krndija D, El Marjou F, Guirao B, Richon S, Leroy O, Bellaiche Y, et al. Active cell migration is critical for steady-state epithelial turnover in the gut. *Science*. 2019; 365(6454): 705-10.
- 28) He D, Wu H, Xiang J, Ruan X, Peng P, Ruan Y, et al. Gut stem cell aging is driven by mTORC1 via a p38 MAPK-p53 pathway. *Nat Commun*. 2020; 11: 37.
- 29) Nalapareddy K, Nattamai KJ, Kumar RS, Karns R, Wikenheiser-Brokamp KA, Sampson LL, et al. Canonical Wnt signaling ameliorates aging of intestinal stem cells. *Cell Rep*. 2017; 18(11): 2608-21.
- 30) Suzuki T, Aoki K, Shimokobe K, Omiya S, Funayama C, Takahashi T, Kato M. Age-related morphological and functional changes in the small intestine of senescence-accelerated mouse. *Exp Gerontol*. 2022; 163: 111795.
- 31) Xi S, Wang Y, Wu C, Peng W, Zhu Y, Hu W. Intestinal epithelial cell exosome launches IL-1 β -mediated neuron injury in sepsis-associated encephalopathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 11: 783049.
- 32) Jeong JH, Kim K, Lim D, Kim KH, Kim HS, Lee S, et al. Microvasculature remodeling in the mouse lower gut during inflammaging. *Sci Rep*. 2017; 7: 39848.
- 33) 大塚章太郎, 松崎凌真, 丸山征郎. フレイル: 人参養榮湯. *外科と代謝・栄養*. 2025; 59(2): 43-47.
- 34) Gorboulev V, Schürmann A, Vallon V, et al. Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 is pivotal for intestinal glucose absorption and glucose-dependent incretin secretion. *Diabetes*. 2012; 61(1): 187-96.
- 35) Daniel H. Molecular and integrative physiology of intestinal peptide transport. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66: 361-84.

クラシエ薬品が運営する医療用医薬品ウェブサイト

夢になれる明日
Kracie

漢・方・優・美 のご案内

「漢・方・優・美」では医療用漢方製剤を中心に、日常診療にお役立ていただける様々な情報を発信しております。



会員登録

をいただくと…

会員限定コンテンツがご覧いただけます！

- アーカイブ動画
- フレイルコンテンツ
- 臨床医師へのインタビュー など

さらに
コンテンツ
拡充予定！

会員登録方法



STEP 1

「新規会員登録はこちら」
をクリック



STEP 2

会員登録画面にて
必要事項を入力

登録完了！



クラシエ薬品が主催・共催する
最新のセミナー情報などを
メールマガジンでお届け！

※画像はイメージです。 ※ご登録いただいた個人情報の利用及び取り扱いについては、個人情報保護方針(www.kracie.co.jp/privacy/index.html)をご確認ください。



二次元コードからサイトにアクセス！

www.kampoyubi.jp

クラシエ 漢方優美 検索

クラシエ薬品株式会社

東京都港区海岸3-20-20

服薬コンプライアンス
向上を目指して



クラシエの漢方

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



飲みやすさに配慮した

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(厚生省実務局審査課長通知、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 10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
[文獻請求先]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