

phil 漢方

No.
65

特別座談会

フレイルと 人參養栄湯 ～ 健康長寿に向けて ～

漢方臨床レポート

- 婦人科における精神神経症状に対する漢方薬の使い分け
- フレイルに対する人參養栄湯の臨床検討
- 精神的要素を伴う痛みに対する人參養栄湯の効果

■ 特別座談会 フレイルと人參養栄湯 ～健康長寿に向けて～ 3

【フレイル漢方薬理研究会】

鹿児島大学大学院 歯医学総合研究科 心身内科学分野 教授
 北海道大学大学院 薬学研究院 医療薬学分野 臨床病態解析学 教授
 岩手医科大学医学部内科学講座 神経内科・老年科分野 教授
 自治医科大学医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授
 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長
 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授
 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長
 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授
 京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 教授
 熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長
 鹿児島大学大学院 歯医学総合研究科 心身内科学分野
 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

乾 明夫
 武田 宏司
 寺山 靖夫
 矢田 俊彦
 上園 保仁
 相良 博典
 櫻井 孝
 大澤 匡弘
 丸中 良典
 加島 雅之
 森永 明倫
 高橋 隆二

■ 漢方薬理・最前線 補中益気湯 ② 12

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

■ 漢方臨床レポート

婦人科における精神神経症状に対する 漢方薬の使い分け 16

クリニックすみた 婦人科 隅田 寿子

フレイルに対する人參養栄湯の臨床検討 19

医療法人向坂医院 向坂 直哉

精神的要素を伴う痛みに対する人參養栄湯の効果 22

いらい整形外科・ペインクリニック 岩井 亮

■ BASIC RESEARCH

人參の抗うつ作用および疲労に対する効果 24

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 藤田 日奈、村田 健太

■ 当院における漢方診療の実際

「先進漢方治療センター」の現状とこれから 26

久留米大学医療センター 副院長/先進漢方治療センター 教授 恵紙 英昭



フレイルと人参養栄湯

～健康長寿に向けて～

超高齢社会を迎え、世界的な長寿国となったわが国において、高齢者の心身の虚弱を広く定義する「フレイル」が注目を集めている。「フレイル漢方薬理研究会」(代表世話人：乾明夫先生)は、先端的研究を一般臨床に普遍化し、人参養栄湯のフレイル病態への応用を進め、漢方製剤を用いた高齢者医療のさらなる発展に寄与することを目的に、2016年11月に発足した。

そこで本号では、「フレイルと人参養栄湯～健康長寿に向けて～」をテーマに本研究会の世話人による座談会が開催されたので、その模様をお届けする。

はじめに

乾 フレイルはさまざまな疾患や症状を伴うことから、その対策においてそれぞれの研究に期待が寄せられています。本日は『フレイル漢方薬理研究会』の世話人の先生にご参集いただき、それぞれの研究テーマの解説と今後のご研究の方向性について、お話を進めてまいります。

今後も、臨床に携わっておられる諸先生に「フレイルと人参養栄湯」にご注目いただ



乾 明夫 先生

鹿児島大学大学院
歯学総合研究科 心身内科学分野
教授

くよう、本研究会の成果をいろいろな機会を通じて発信してまいりたいと思います。

I 現代医療とフレイル

フレイルと漢方

乾 わが国は世界に冠たる長寿国になりましたが、一方で健康寿命と平均寿命の差が男性で約9年、女性で13年もあり、この期間が要介護の状態にあたるという大きな問題を抱えています。特に予防医学の立場から注目されているのが骨格筋萎縮、サルコペニアを基礎とする「フレイル(frailty)」であり、その対策は急務と考えられます。

フレイルは健康な高齢者と要介護状態の間に位置する

病態概念であり(図1)¹⁾、比較的軽い病態から疾患が集簇した重い病態までが含まれます。しかもフレイルは、肥満を根幹とするメタボリックシンドロームとの共通点がありながら、さらに“痩せ”の病態を含むというように、非常に広範な病態であると言えます。漢方では、フレイルは“未病”病態と考えられ、漢方薬の良い適用であることから、漢方を中心としたフレイルの予防・治療による健康寿命の延長が、持続ある社会の発展に寄与するものと考えられます。

フレイルは身体疾患や症状だけでなく、精神症状を始めとする多彩な心身のシンドロームであり(図2)、漢方薬の中でも補剤の良い適応と考えられます。現在、高齢者医療においてpolypharmacyが問題となっていますが、漢方薬は多成分系を特徴としていることから、一剤でフレイルの治療に威力を発揮するものと期待されます。中でも人参養栄湯は、サルコペニアや食欲不振、不安、抑うつ、認知機能の改善など広範な作用を有していることから、本研究会では人参養栄湯に注目して種々の検討を加えてまいります。

まず、人参養栄湯の構成生薬と期待される薬能を、伝統的な漢方薬理に基づいて、加島先生に解説をお願いします。

人参養栄湯の構成生薬と期待される薬能

加島 人参養栄湯は気血双補、すなわち人体の三大構成要素である気・血・津液のうち気と血を補う代表的な処方の一つです。漢方ではフレイルの病態を「腎虚」という概念で捉えます。腎虚の治療には一般的に六味丸や八味丸などの補腎剤が用いられますが、北宋の時代までは気血を補う小建中湯類や十全大補湯類の処方などが腎虚に適応する処方とされていました。



加島 雅之 先生

熊本赤十字病院
総合内科・総合診療科
副部長

人参養栄湯を取り上げた背景には、加齢に伴う老年症候群であるフレイルの病態の中でも、「肺」と「心」に注目していることが挙げられます。心は西洋医学的な循環の問題だけでなく、高次機能的な精神症状、認知機能ややる気・意欲の問題がありますが、人参養栄湯には心に対する効果が期待できます。また人参養栄湯には五味子、陳皮、黄耆などが含まれているので肺、すなわち老化や消耗に伴う呼吸器症状の改善も期待できます。このように人参養栄湯は、フレイルの病態を改善するにふさわしい処方といえます。

人参養栄湯の類似処方に十全大補湯があります。これは、短期的に気血を補うことに加え血流の改善を期待した川芎が含まれています。地黄が含まれていますが、一方で陳皮など胃腸に作用する生薬が少ない傾向があるため、胃もたれ等の副作用が起こりやすいことが知られています。その点で人参養栄湯は、陳皮、遠志というもたれ感などの胃腸症状の発現を防ぐ効果が期待できる生薬が含まれています。このように人参養栄湯は胃腸障害の副作用発現が比較的起こりにくい処方であり、まさに胃腸虚弱があり心

図1 フレイル(frailty)の定義(Friedら)

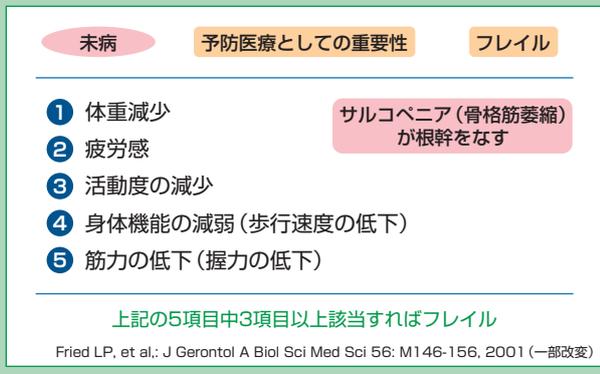


図2 超高齢社会のフレイル

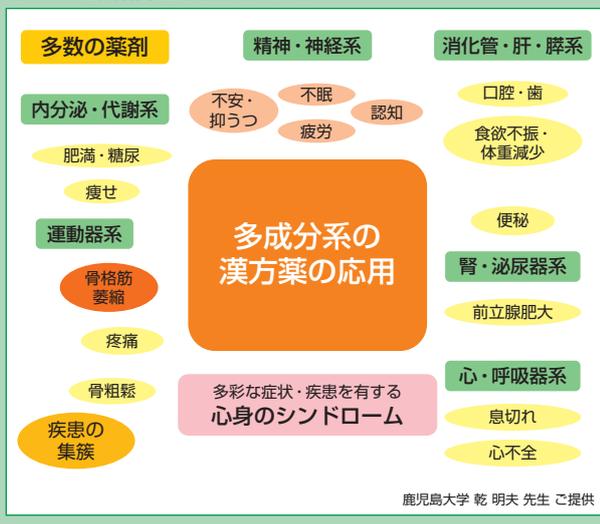
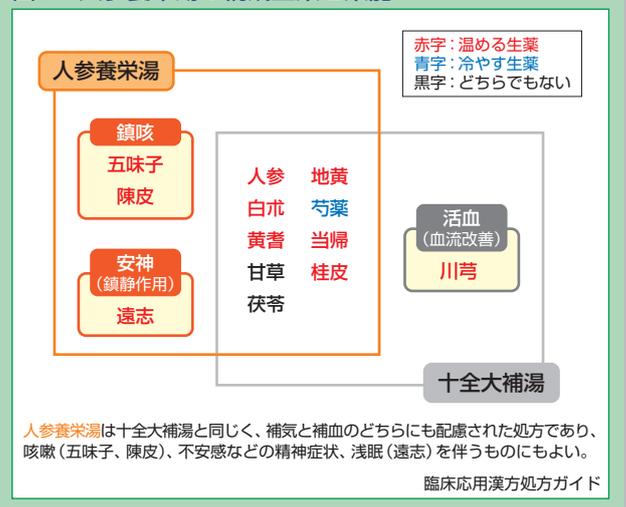


図3 人参養栄湯の構成生薬と薬能



肺機能や高次機能も低下しつつあるフレイルの病態に有用で、長期的な服用にも適した処方と考えられます(図3)。

乾 人參養榮湯は、漢方医学的にもフレイルに対して大変良い適応であるということですね。次に、フレイルに対する人參養榮湯の可能性について考えてまいります。

II フレイル改善における 人參養榮湯の作用機序

食欲不振・低栄養の改善 —グレリン受容体増強作用の検討—

乾 人參養榮湯の作用機序について、薬理的なメカニズムの観点から、先行する六君子湯研究を含め上園先生に解説をお願いします。

上園 六君子湯のグレリン分泌促進作用については、すでに武田先生らが発表されています²⁾。われわれは補剤の一つである六君子湯の作用機序について、“六君子湯がグレリンシグナルを高めるのでは”との仮説に基づいて、グレリン受容体発現細胞を用いた実験系での検討を行いました。



グレリン受容体は、グレリン刺激により細胞内のCa²⁺濃度が上昇することでその効果を発揮します。そこで、グレリン投与によるCa²⁺濃度の上昇に対して六君子湯がどのような影響を及ぼすかをCellkey™システムというGタンパク質共役受容体(GPCR)の機能を主として調べることでできるアッセイ系を用いて検討しました。

Cellkey™システムでは、受容体にアゴニストが結合すると、その細胞に起こった何らかの反応によってインピーダンスが変化するため、それを電氣的に測定できます。つまりグレリン受容体発現細胞にグレリンを投与したときの細胞反応はインピーダンスの変化で測定できます。このシステムにおいて、六君子湯を前処置してグレリンの作用がどのように変化するかを検討したところ、グレリンによるCa²⁺濃度上昇が六君子湯によって増強されることを見出しました(図4)。

六君子湯が脾虚に有用な処方であることから、人參養榮湯も同様の作用を有するのではないかという仮説に基づき、六君子湯の検討で用いた実験系で人參養榮湯の薬理的なメカニズムの検討を進めています。

中枢グレリン受容体シグナルの賦活化と 胃全摘モデルの食欲不振の改善

乾 矢田先生は、六君子湯がNPY/AgRPニューロンのグレリン受容体に対して、グレリンの作用を増強することを報告されました。末梢と中枢の食欲調節について、矢田先生に解説をお願いします。

矢田 マウスNPY/AgRPニューロンの活動はグレリンにより活性化され、この反応が六君子湯により増強されることを報告しました(図5：次頁参照)。これは、摂食亢進の重要な機序と考えられます。次に、胃全摘モデルラットを用いた検討を行いました。胃全摘後は摂食量の低下や体重減少をきたし、疲れや



図4 六君子湯のグレリン受容体シグナル増強作用

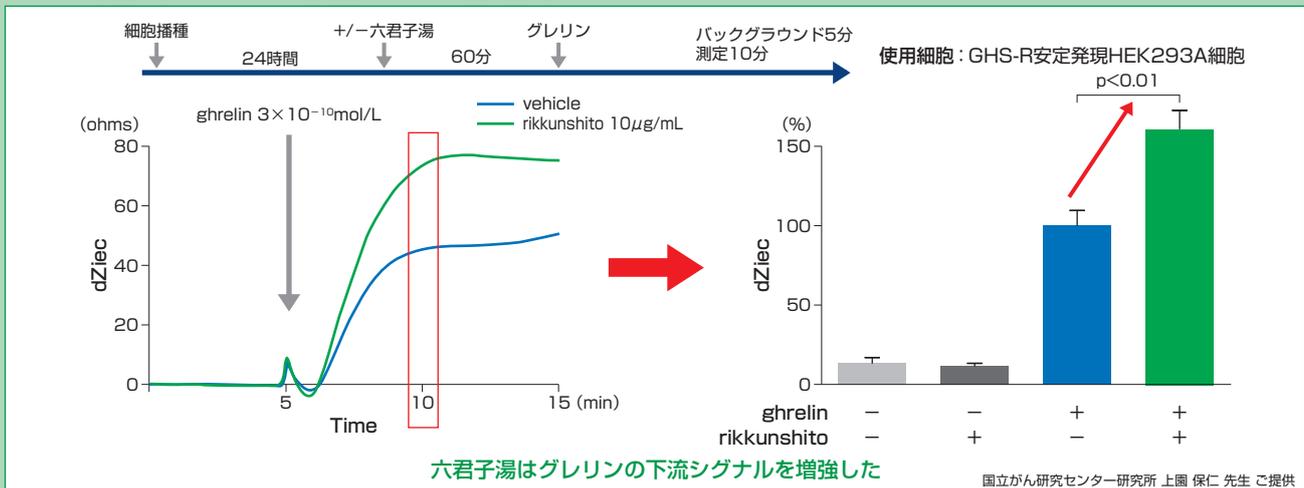
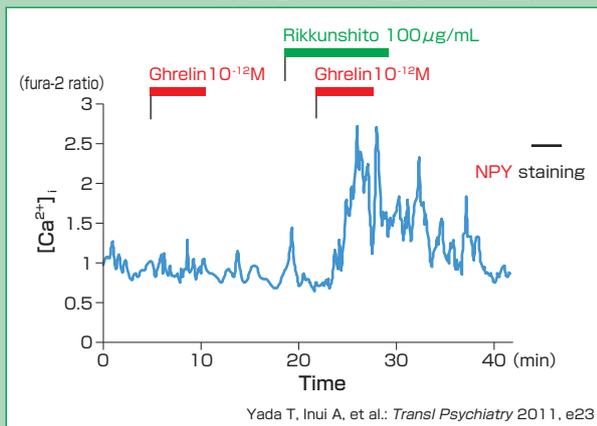


図5 六君子湯とグレリンは協働して弓状核NPYニューロンを活性化する(細胞内Ca²⁺増加)



Yada T, Inui A, et al.: *Transl Psychiatry* 2011, e23

すく気分的にも積極性が低下します。胃がん患者さんの胃全摘後において、このような状態をいかに解決するかは大きな課題ですが、その症状は、精神的・身体的・社会的フレイルと酷似しており、フレイルのモデルになり得ると考えています。

胃全摘を行ったラットに、六君子湯を術後3日目から2週間投与したところ、術後に著しく低下していた体重と摂餌量は有意に改善しました。そのメカニズムを、食後ホルモンGLP-1の血中動態について検討したところ、食事負荷後のGLP-1濃度の上昇が亢進しており、さらには食前からすでに高値を示していましたが、六君子湯は食前後の両方の上昇を有意に抑制しました(図6)。

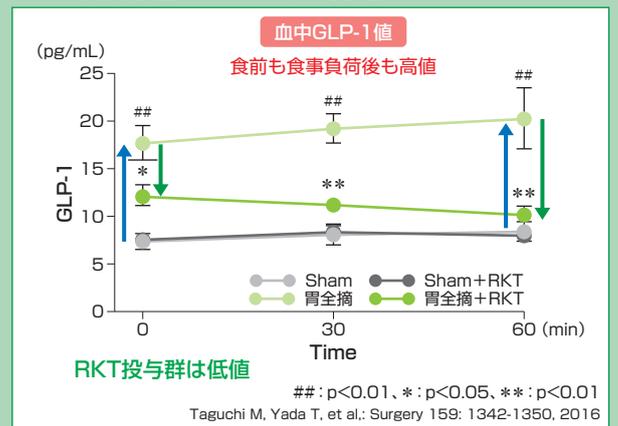
GLP-1濃度の食後の大きな上昇は短時間で満腹感を作ることに、食前の持続的上昇は常に空腹を感じない状態を作ることに繋がると考えられますが、六君子湯はいずれの状態も緩和する作用を有しており、それが食欲さらには体重の回復につながったと考えられます³⁾。

さらに、この結果をヒトに適用できるかどうかを、胃がんで胃全摘した患者さん5例で検討したところ、いずれの症例も術後1日目に血中GLP-1濃度が有意に上昇しました。動物実験と同様の結果が得られたことから、血中GLP-1濃度が食欲不振や体重減少の介入の標的になり得ると考えられます。また、このモデルはフレイルと症状が近似しているため、高齢者のフレイルにおいてもGLP-1の関与の可能性に興味があります。

今後は、食欲調節に中心的役割を担っている上記の神経・ホルモン系に対する人参養栄湯の作用の検討を進めてまいります。

乾 陳皮、茯苓、甘草や人参由来パナキサジオールはグレリンシグナリングを改善し、食欲増進・サルコペニアの改善など、人参養栄湯の作用機構の一端を担うものと思われる⁴⁾。人参養栄湯はまた、GLP-1など満腹ホルモンに作用する可能性も考えられると思います。

図6 胃全摘による血中GLP-1値増加(術後10日目)と六君子湯(RKT)による抑制



Taguchi M, Yada T, et al.: *Surgery* 159: 1342-1350, 2016

筋萎縮・サルコペニアの抑制 —悪液質モデルでの検討—

乾 骨格筋に関しては、五味子(シザンドリン)が骨格筋代謝の重要因子であるPGC1- α を介して疲労を改善し、アンモニアや乳酸などの疲労物質を代謝させることで、運動能力を増大させることが知られています⁵⁾。

漢方薬が骨格筋に及ぼす影響について、大澤先生に解説をお願いします。

大澤 われわれは骨格筋量の低下を評価するモデルとして、メラノーマを接種した悪液質モデルマウスを用いて検討しています。このモデルではAktの有意な低下と、インスリンの作用を抑制するシグナル伝達性転写因子のSTAT3が有意に活性化することを確認しました。さらに、筋肉を分解するといわれ



大澤 匡弘 先生

名古屋市立大学大学院
薬学研究所 神経薬理学分野
准教授

るMyostatin量の有意な増加と、骨格筋の構成タンパクであるミオシン重鎖が有意に減少することを確認しています。

このシグナリングの最重要要素はインスリンであり、インスリンシグナルを増強する生薬成分を調査するためPPAR γ を指標としたマスキリーニング系で検討を行ったところ、菊花でPPAR γ の活性化がより顕著でした。実際に菊花の摂取後、いずれの指標も有意な改善が認められました(図7)。さらに有意ではないものの、菊花の投与によって骨格筋量の上昇傾向がみられています。これらの結果から、生薬成分もしくは漢方薬の中には骨格筋の分解・萎縮を抑制するものがあると考えられます。

現在、PPAR γ の活性化を指標に、人参養栄湯の検討を進めています。その中でも五味子が、菊花とは異なる経路

図7 腓腹筋における菊花の効果

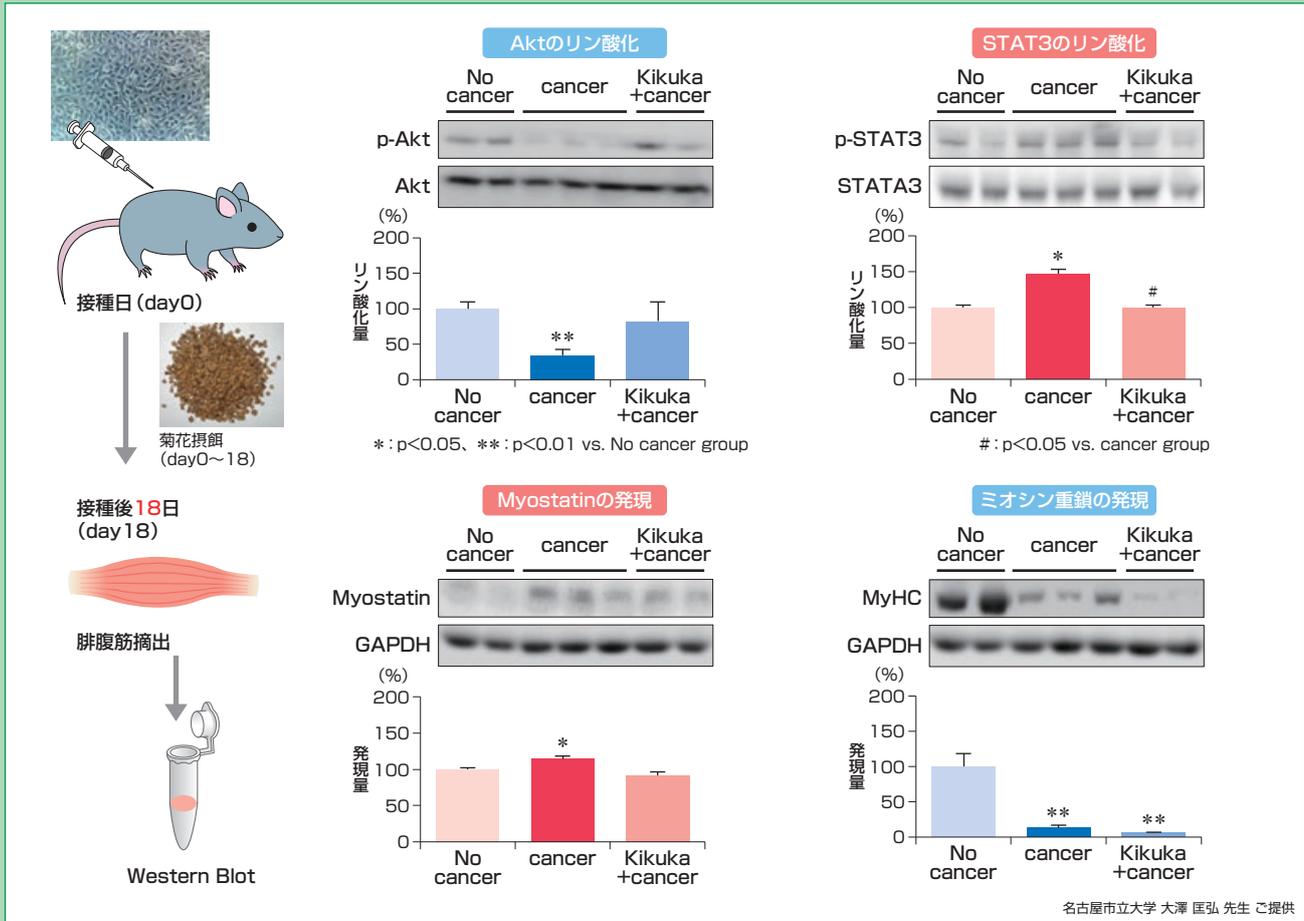
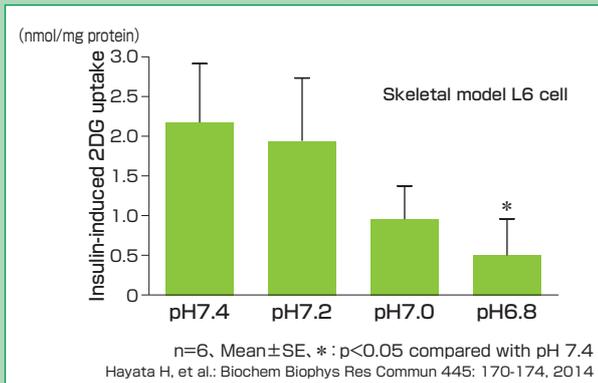


図8 インスリンのグルコース取り込み促進効果に対する細胞外液(間質液)pHの影響



で筋肉量を増加させることが確認されています。実際に動物モデルを用いて人参養栄湯の効果および構成生薬や複数生薬の種々の組み合わせでの有効性を検討し、さらにインスリンシグナルの減弱に対する影響についての解析を進める予定です。

乾 人参養栄湯はサルコペニアを改善させますが、フレイルに対してはこの他にも、人参サポニンであるギンセノシド類による疲労や抑うつ軽減、骨密度増加、動脈硬化薬の縮小、前立腺肥大の抑制、認知機能や老化徴候の改善など、多彩な作用が報告がされています。また白朮(アトラ

クチレノリドⅢ)や遠志(テヌイゲニン)によるエネルギー代謝改善・神経保護作用や認知・情動への好影響なども報告され、人参養栄湯のメカニズムが明らかになりつつあります。

漢方薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響

乾 インスリン抵抗性は骨格筋萎縮にも影響しますが、認知機能においてもインスリン抵抗性は大きな問題です。そこで丸中先生に、漢方薬のインスリン抵抗性に及ぼす影響について解説をお願いします。

丸中 われわれは、細胞外液(間質液)のpHが低下することでインスリン抵抗性が発生することを発見しました。実際に細胞外液のpHの低下に伴ってインスリンによるグルコースの取り込み量は低下しています(図8)⁶⁾。さらにこの原因は、インスリンの受容体への結合能の低下、インスリ



ン受容体の自己リン酸化の低下などであることを確認しています。

このように細胞外液のpH低下はインスリンの抵抗性を生み出すことから、インスリン抵抗性の治療においては細胞外液のpHを低下させないこと、さらに予防においてはpH7.4を維持することが重要であり、そのような作用を有する漢方薬および生薬についての研究を進めています。

すでに、プロポリスや清肺湯が生体内間質液のpHを制御していることを確認しており⁷⁾、現在は人参養栄湯で細胞外液のpHがどのように変化するかを検討しています。その大きなメカニズムの一つとして間質液におけるpHバッファーがあります。間質液にはアルブミンやヘモグロビンは存在しないため、血液に比べてpHバッファー能が非常に低いということです。これを病態において何とか増大したいと考え、次の段階として、SMCT1など種々のカルボン酸輸送体の発現が、人参養栄湯の投与でどのように変化するかということについて検討を進めてまいります。

乾 ありがとうございます。人参養栄湯とその12種類の構成生薬について、基礎的な研究が進んでいることをご紹介いただきました。先生方の検討により、フレイルという病態と人参養栄湯の作用が、多彩な角度から解析されるものと期待しております。



III フレイルに対する臨床報告

高齢者医療とフレイル

乾 次に、人参養栄湯の臨床効果について考えたいと思います。人参養栄湯はがんの緩和医療などに広く応用されています。また、他の補剤に比べてより重度の患者さんに有用であり、「最強の補剤」ともいわれています。具体的には多発性骨髄腫⁸⁾や肝がん患者⁹⁾の疲労を軽減し、貧血や血小板低下、肝機能を改善する¹⁰⁾ことが報告されています。また食欲を増進し、サルコペニアを軽減します。高齢者においては免疫機能の強化、感染の抑制など、在宅医療への応用やフレイルの予防・改善効果が期待されています。

フレイルの診断基準に準じた臨床研究を本院でも行っていますので、その中心メンバーである森永先生から臨床研究の概要についてご紹介をお願いします。

フレイルの臨床研究について

森永 本院では、フレイルに対する人参養栄湯の効果について多施設共同の臨床研究を行っており、現在症例を集積中です。フレイルの定義に該当する65歳以上の患者さん

を対象に、人参養栄湯を3ヵ月間以上服用していただき、栄養状態や活動量の変化など身体・精神症状の両面から調査しています。ただし、本研究では活動量の変化を主要評価項目としていることから、活動量計を毎日装着していただくため、認知機能が低下している患者さんは除外しています。

また、当科の関連施設において骨折後のリハビリ目的で入院した患者さんを対象に、人参養栄湯の効果を検討する臨床研究も進めています。こちらの研究では認知機能が低下した患者さんも対象としているため、客観的に評価できる指標を用いて活動量の変化を観察しています。さらにポータブルの体組成計(Inbody)を用いてインピーダンスを測定していますが、人参養栄湯の約2ヵ月間の服用で筋肉量が増加傾向にある症例も経験しており、少数例ではありますが人参養栄湯のサルコペニアやフレイルに対する効果が期待できるものと考えています。

乾 私が診療している、気うつ症状を伴うフレイルの患者さんでも、人参養栄湯の効果を確認しています。高齢者への抗うつ薬投与には難しさもありますが、このような症例に人参養栄湯が奏効することからも、フレイルに対する効果が期待できるものと考えています。



森永 明倫 先生

鹿児島大学大学院
医歯学総合研究科
心身内科学分野

フレイルと転倒

—転倒リスク評価スケールによる評価—

乾 寺山先生は脳卒中既往の患者さんの転倒について研究されていますが、フレイルと転倒の関係についてご紹介をお願いします。

寺山 脳卒中における転倒は非常に重要な問題です。脳卒中後に問題とされる合併症に肺炎と尿路感染症が挙げられますが、それ以上に問題なのが転倒です。脳卒中で入院され、改善傾向にありながら転倒されるケースは少なくありません。そこで、われわれは転倒の目安となる「転倒リスク評価スケール」を作成して、

検討を行っています(図9)。具体的には、「年齢」、「認知機能障害」、「歩行障害」、「全身状態不良」、「抗精神薬、抗



寺山 靖夫 先生

岩手医科大学医学部内科学講座
神経内科・老年科分野
教授

図9 転倒リスク評価スケール

- 年齢
 - a. 70歳以上 17点 b. 15歳～69歳 0点
- 認知機能障害
 - a. 着衣・衛生に見守り 26点 b. 何らかの介助 19点
 - c. 正常 0点
- 歩行障害
 - a. 要介助 19点 b. 継ぎ足歩行不可 17点
 - c. 正常 0点
- 全身状態不良
(アルブミン3.5g/dL以下、またはC反応性蛋白1mg/dL以上)
 - a. あり 10点 b. なし 0点
- 抗精神薬、抗不安薬、睡眠薬の服用
 - a. あり 18点 b. なし 0点
- 活動を束縛するルートやドレーン
 - a. あり 10点 b. なし 0点

石塚直樹 ほか: 岩手医誌 63(2): 101-110, 2011

不安薬、睡眠薬の服用」、「活動を束縛するルートやドレーン」の6項目を点数化して評価しています。実際に病棟で転倒した方とされなかった方の点数からcut off値を算出したところ、19点以上で転びやすいことなど、いろいろなことがわかってきました。

そこで、人參養榮湯を服用することで19点以下になるか、またそのときに6項目中どの項目が改善するのかを見ていく予定です。

乾 私も転倒・骨折によって、QOLが一気に低下していった患者さんを経験しています。転倒は向精神薬投与における大きな問題でもあり、その予測は極めて重要であると思います。

COPDとフレイル

—フレイルとCOPD合併例に対する人參養榮湯の期待—

乾 悪液質をきたす代表的な疾患であり、フレイルの中でも大変重要な役割を占めている疾患として慢性閉塞性肺疾患(COPD)があります。フレイルとCOPDの観点から相良先生に解説をお願いします。

相良 COPDは大半が喫煙を原因とする疾患で、その症状はフレイルそのものと思っていただいても過言ではありません。COPDは肺が過膨張していますから、食事によって胃が膨張して肺を圧迫するために苦痛を感じ、患者さんの摂取カロリーは低下します。しかも呼吸によるカロリー消費量は約600kcal/日ですから、COPD患者の大半は摂取カロリー不足と呼吸によるカロリー消費のために痩せが進行します。肺が過膨張しているため、わずかな歩行でも呼吸困難を呈し、さらに早い



相良 博典 先生

昭和大学医学部 内科学講座
呼吸器・アレルギー内科学部門
教授

図10 COPDとフレイル

- COPDとフレイルはオーバーラップする要素が多く、COPDのフレイル合併率は非COPD患者と比較すると有病率が高いと報告されている。
- 一例として、フレイルがCOPD患者に合併していると死亡リスクが上昇することが報告されており、フレイルの状態から改善することがCOPD患者においても重要である。
- 従来のCOPDの治療には限界があり、グレリン投与などの新たな介入が多数試みられている。
- 人參養榮湯は体力低下や疲労倦怠、貧血などに使用される漢方薬で、COPDに対しての臨床報告もあがっており、フレイルとの合併例に有用性が期待される。

昭和大学 相良 博典 先生 ご提供

歩行では空気がトラップされてしまい排出できなくなるために、より苦しくなるという動的肺過膨張をきたし、最終的には身体活動性が大きく低下します。

身体活動性の低下は生存率にも大きく影響するため、治療は「いかに身体活動性を上げるか」を中心に行います。つまり、気管支拡張薬を用いることで、肺にトラップされている空気を排出するのですが、このような治療には限界があり、さらに気管支拡張薬以外の薬剤の併用が必要となります。食欲増進のためのさまざまな方法でも改善は困難です。グレリン投与などの新たな介入が試みられており、ある程度の症状緩和も期待できますが、さらに人參養榮湯を加えることで体力低下や疲労感の回復が得られたとの報告も散見されています。

実際に、パイロットスタディを実施したところ、フレイルとCOPD合併例に対する人參養榮湯の有効性が期待できる印象がありますので、さらに症例を集積してエビデンスレベルの高い報告をするべく取り組んでまいります(図10)。

乾 COPDを伴うフレイルに対し、人參養榮湯は第一選択薬だと思われませんが、そのエビデンスの確立が望まれます。

認知症とフレイル

—人參養榮湯による包括的な治療への期待—

乾 高齢化社会においては、認知症も非常に大きな問題として考える必要があります。認知症とフレイルの関係について、櫻井先生に解説をお願いします。

櫻井 認知症とフレイルはいずれも要介護状態に陥りやすいことから非常に大きな問題です。さらに、軽度認知障害(MCI)の段階でもフレイルは約15%、プレフレイルは50～60%に合併しています。認知



櫻井 孝 先生

国立研究開発法人
国立長寿医療研究センター
もの忘れセンター長

症にフレイルが合併すると予後が悪化しますので、治療のターゲットとなります。ところが意欲の低下・不安などの精神症状がリハビリや治療の継続を妨げます。人参養栄湯は認知機能障害に対する改善効果も期待されますが、精神症状に対する効果も期待できること、さらに副次的に認知症の経過を改善する可能性もあります(図11)。

また、新しい概念として身体的フレイルと認知機能低下を合併した精神心理的フレイル、コグニティブ・フレイルがあります。これは、健康科学というレベルで考えると、将来の認知症の発症や寝たきりのリスクを上げることが知られています。たいへん興味深い概念です。

人参養栄湯は、治療中の患者さんだけでなく健康維持の観点における不活発などの精神症状も含めたところにも有効であると思います。MCIあるいはより進行した認知症患者さんの精神症状に対して、まずはスクリーニングをかけてみようと考えています。

乾 MCIに対する人参養栄湯の作用は大変興味深く、今後の研究成果が待たれます。

健康長寿に対する人参養栄湯の期待

乾 従来の医療は個々の疾患を治療することで、健康寿命を延長するという考え方が、近年ではアンチエイジングをターゲットに、健康寿命を延長するさまざまな方法が検討されています。動物レベルでは“若返り”が可能となっており、臨床応用される日も遠くないものと思います。多彩な効果を発揮する人参養栄湯には、フレイルだけでなく、アンチエイジングとしての作用も期待できると思います。

武田先生は長寿遺伝子であるSirtuin1について報告されていますが、人参養栄湯の可能性についてのお考えをお聞かせください。

人参養栄湯が長寿遺伝子Sirtuin1に及ぼす影響

武田 六君子湯の食欲増進・改善作用のメカニズムの検討から、六君子湯が生体のグレリンシグナルを増強することがもっとも重要な作用であることがわかってきました。さらに私達は、六君子湯にはSirtuin1 (SIRT1)あるいはAMPキナーゼに対する直接あるいは間接的な影響があるのではないかとこの仮説のもとに研究を行っていました。その頃に始まった「六君子湯グレリンプロジェクト」では、Klotho欠損マウス、SAMP8マウス、ICRマウスの3系統のマウスを用いて、各系統における六君子湯の寿命延長作用が検討され、いずれの系統においても明らかな寿命延長作用が確認されました²⁾。そこで、心臓と視床下部についてSIRT1の変化を解析したところ、いずれの系統でも視床下部において明らかなSIRT1活性の亢進が見られました。



武田 宏司 先生

北海道大学大学院
薬学研究院 医療薬学分野
臨床病態解析学 教授

このSIRT1活性上昇のメカニズムとしては、c-AMP-CRE経路の活性化を介している可能性が高いと考えられます(図12)。また、六君子湯がAMPキナーゼを活性化させ、それが二次的にSIRT1活性を亢進させる可能性も示唆されています。この他にも六君子湯には種々の作用があると思いますが、視床下部SIRT1活性の増加が寿命延長作用のメカニズムとして最も重要であると考えています。人参養栄湯には六君子湯と同じ生薬も多く含まれていることから、人参養栄湯も同様の効果を有しているのではないかと期待しています。

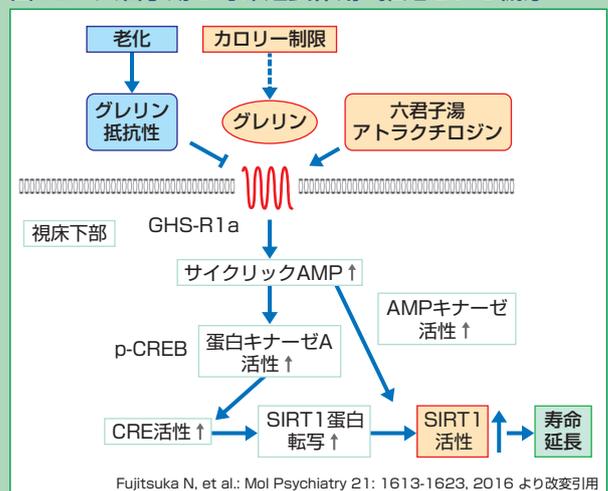
乾 人参養栄湯も六君子湯と同様の作用があるだろうと

図11 認知症とフレイル

- 認知症とフレイルは、どちらも要介護状態に陥りやすい状態であり、認知機能の低下だけでなく、抑うつやアパシー、不安などの類似の精神症状を呈する。
- アルツハイマー型認知症ではアパシーを併発しやすいとされるが、アパシーを有する患者は体重減少や衰弱を伴うことが多く、身体的フレイルの進行リスクとなる。
- また、身体的フレイルがあると認知機能低下や認知症発症のリスクが増大することが報告されていることから、軽度認知障害(MCI)・認知症の治療にあたっては身体的・精神的フレイルへの対処が必要となる。
- 人参養栄湯は、身体的フレイルだけでなく、精神・心理的フレイルを改善する効果も期待されている。既存の薬物治療では、個々の症状に対する多数の薬剤を必要とすること、及びそのための副作用など安全性の問題も存在するため、身体的・精神的フレイルの広範な症状を一薬剤で包括的に安全に治療できれば、その社会的意義は大きい。

国立長寿医療研究センター 櫻井 孝 先生 提供

図12 六君子湯の寿命延長作用：推定される機序



思われますので、ご検討の結果が待たれます。

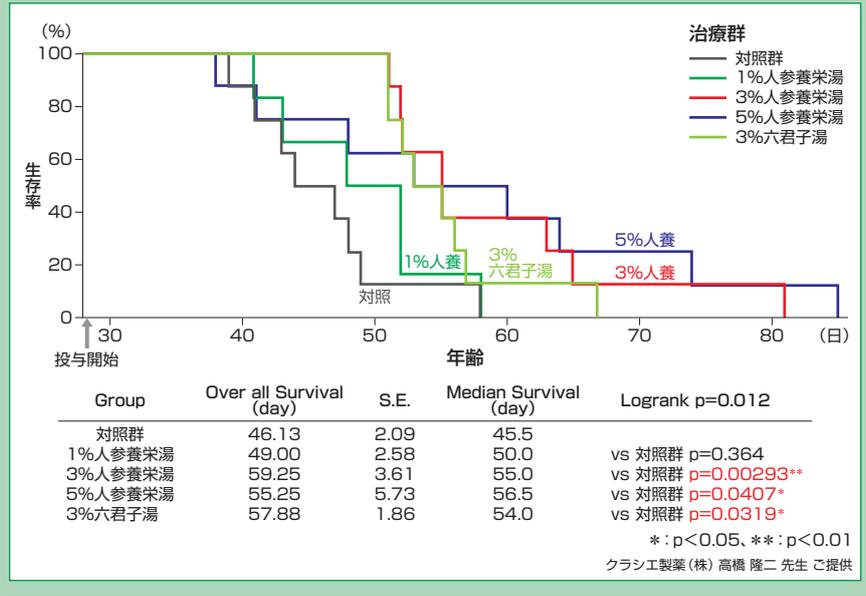
人參養榮湯の延命作用

乾 最後になりますが、人參養榮湯の健康寿命延長作用について、高橋先生にご説明をお願いします。

高橋 私どもではKlothoマウスを用いて人參養榮湯の延命作用について検討を行っています。通常のICRマウス等は80~90週齢ですが、Klothoマウスは8~9週齢という早期老化型の発症マウスです。

Klothoマウスに人參養榮湯を1、3、5%の混餌投与した際の生存曲

図13 人參養榮湯の早期老化マウス (Klotho) の生存率への影響



線を見ると、3および5%投与群では対照群に比して有意な生存率の延長が認められています(図13)。

乾 Klothoマウスに対し、人參養榮湯が寿命延長をもたらすことが明らかとなりました。人參養榮湯はフレイルの病態に有効だけでなく、健康長寿に寄与する可能性があると考えられます。

ので、Sirtuin1との関係についても大変興味があります。

【参考文献】

- 1) Fried LP, et al.; J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56: M146-156, 2001
- 2) Fujitsuka N, et al.; Mol Psychiatry 21: 1613-1623, 2016
- 3) Taguchi M, et al.; Surgery 159: 1342-1350, 2016
- 4) 乾 明夫 ほか; Geriat. Med 55: 55-59, 2017
- 5) Kim YJ; J Med Food 17: 28-35, 2014
- 6) Hayata H, et al.; Biochem Biophys Res Commun 445: 170-174, 2014
- 7) 丸中良典; phil漢方 62: 22-23, 2016
- 8) 野村昌作; phil漢方 53: 9-11, 2015
- 9) 海堀昌樹 ほか; 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 10) 岩田 郁 ほか; 臨床と研究 72: 746-750, 1995

まとめ

乾 世界各国に先駆けて超高齢社会に突入したわが国において、フレイルをいかに制御するかは大変重要な課題です。本日の先生方のお話から、人參養榮湯が多彩な病像を示すフレイルの根本的な治療薬として、わが国の医療に寄与する可能性が示唆されたと思います。今後新たなエビデンスが明らかになるにつれて、人參養榮湯がますます臨床応用されてゆくものと期待されます。

本日は、貴重なご意見をいただき、ありがとうございました。



2017年5月30日 東京マリオットホテルにて開催



名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

アレルギーモデル

Kanekoら^{1, 2)}は、ジニトロフェニルキーホールリンペットヘモシアニン(DNP-KLH)を抗原としてアジュバントである水酸化アルミニウム(アラム)とともにマウスに腹腔内投与し、その後、医療用補中益気湯エキス原末(以下HETとする)(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)の投与をはじめ、毎週採血しながら4週間飼育した。血清中の抗原特異的IgE抗体価は、抗原投与の7~28日後までの間、HET投与群で有意に低値を示した。14日目に屠殺したマウスから脾臓細胞を調製して抗原とともに培養し、7日目の培養液中の抗原特異的IgE濃度、IgG₁濃度は、HET投与群から調製した脾臓細胞で有意な低値を示した。また、2日後の培養液中のインターロイキン(IL)-2濃度、4日後の培養液中のIL-4濃度でも、HET投与群の脾臓細胞で有意な低値を示した。脾臓細胞からキットを用いてCD4陽性T細胞およびB細胞を精製し、両者を併せて7日間培養したところ、対照群から調製したT細胞とB細胞を併せたときの抗原特異的IgE産生量に対して、HET投与群から調製したT細胞と対照群から調製したB細胞を併せたとき、その逆で対照群から調製したT細胞とHET投与群から調製したB細胞を併せたとき、さらにHET投与群から調製したT細胞とB細胞を併せたとき、すべての組み合わせにおいて有意な低値を示した。

次にマウスにDNP-KLHをアラムとともにマウスに腹腔内投与し、さらに14日後に抗原を追加投与するモデルで、HETを1回目の免疫時から連続投与したときの作用を検討した。2回目の免疫から7日、14日後の血清中の抗原特異的IgE抗体価は、HET投与群で有意に低値を示した。2回目の免疫時の3、6、12および24時間後にマウスの腹腔内細胞を回収した。全細胞数は3および24時間後、好酸球数は3、6、24時間後、CD4陽性T細胞数は6、12、24時間後において、HET投与群でそれぞれ有意な低値を示した。腹腔内細胞中のサイトカイン産生細胞数をELISPOT法により検討したところ、12時間後に採取した細胞からのIL-5産生と、24時間後の細胞からのIL-4およびIL-5産生細胞数が、HET投与群で有意な低値を示した。マウスにDNP-KLHをアラムとともにマウスに腹腔内投与し、14日後に抗原を足蹠に皮内投与し、その24時間後にみられる浮腫により遅延型過敏反応を評価したところ、HET投与群で有意な抑制が認められた。

Suzukiら³⁾は、マウスに卵白アルブミン(OVA)をアラムと

ともに腹腔内投与し、その14日後に再度投与した。生薬から調製した補中益気湯エキス(白朮配合)はヒト常用量の約1倍、10倍量を、2回目の腹腔内投与の前日に単回経口投与した。2回目の腹腔内投与の14日後にマウスを屠殺し、血清、脾臓を採取した。血清中のOVA特異的IgE濃度は、HET投与群において用量依存的に減少し、低用量投与群でも有意差が認められた。脾臓細胞をOVAまたはコンカナバリンAとともに2日間培養したところ、HET投与群において細胞数が有意に減少していた。また4日間培養し、培養液中のIL-4の濃度を測定したところ、HET高用量投与群において有意な低値を示した。また、血液中の好塩基球を濃縮し、OVAで45分間刺激した後のヒスタミン濃度を測定したところ、HET投与群において有意な低値を示した。

Ishimitsuら⁴⁾は、マウスにOVAをフロイドの不完全アジュバントとともに腹腔内投与し、その7日後に追加で腹腔内投与した。最初の感作から14、16、18、20日後にOVA水溶液を吸入させた。21日後に屠殺し、血清、脾臓と肺胞洗浄液を採取した。HET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を、最初の感作の翌日から8日後まで連続経口投与したとき、対照群と比較して、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-4、IL-5濃度、血清中のIgE、IgG₁濃度は、HET投与群で有意な低値を、血清中IgG_{2a}は有意な高値を示した。脾臓細胞からナイロンウールカラムによりT細胞を濃縮し、OVAとともに48時間培養したときの細胞増殖数、培養液中のIL-4濃度は、対照群と比較してHET投与群で有意に低値を、培養液中のインターフェロン(IFN)- γ 濃度は有意に高値を示した。一方、同モデルでHETを最初の感作の13日後から20日後まで連続経口投与したときは、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-5濃度、血清中のIgE、IgG₁濃度、脾臓T細胞培養上清中のIL-4濃度は、HET投与群で有意に高値を、血清中のIgG_{2a}は有意な低値を示した。

Maedaら⁵⁾はTh2過剰の状態となっている無菌マウスに抗原を感作させるモデルを用いて、補中益気湯の作用を検討した。無菌マウスにOVAを4日間連続で経口投与し、その最終投与の3日後から、OVAをアラムとともに2週毎に3回腹腔内投与し、その最終投与の7日後に屠殺し、血清と脾臓を採取した。最初の腹腔内投与の2週間前から前日まで、HET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を連続経口投与した。その結果、HET投与群において血清中のOVA特異的IgG₁濃度が有意に低値を示した。脾臓細胞をOVAとともに3日間培養

し、細胞内のIFN- γ とIL-4をフローサイトメトリーで測定したところ、IFN- γ 陽性細胞数および両者の比率(Th1/Th2バランス比に相当する)がHET投与群から調製した脾臓細胞において有意に増加していた。

Nakadaら⁶⁾は、補中益気湯の接触性皮膚炎に対する作用を検討した。マウスの右耳にトリニトロクロロベンゼン(TNCB)を塗布し、その7日後に血清を一部採取し、その後TNCBを2日ごとに10回、連続塗布した。生薬から調製した補中益気湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の約20倍量)は、飲水として最初の塗布から連続経口投与した。最終塗布の48時間後にマウスを屠殺し、血清と耳を採取した。対照群では耳介浮腫が生じたが、HET投与群では有意な抑制が認められた。実験終了後の血清中のIL-4、全IgEおよびIgG₁の各濃度、抗原特異的IgE、IgG₁、IgG_{2b}各濃度、耳組織中のIL-4濃度は、HET投与群で有意な低値を示した。7日後に採取した血清では、HET投与群でIL-5濃度で有意な低値、抗原特異的IgG_{2a}およびIgG_{2b}各濃度で有意な高値を示した。

Yamashitaら⁷⁾は、補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する作用を検討した。アトピー素因をもつNCマウスの耳にTNCBを塗布し、その6日後から2日ごとに6回、TNCBを塗布しながら飼育した。生薬から調製した補中益気湯エキス(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、その12日間、1日1回経口投与した。その後、ひっかき行動を評価したところ、HET投与群において有意な改善が認められた。耳組織標本を作製し、肥満細胞からの脱顆粒を評価したところ、HET投与群において有意な改善が認められた。

以上のことから、補中益気湯を抗原感作時に投与すると、Th1/Th2バランスをTh1側へシフトさせ、T細胞、B細胞両方に影響してIgEの産生を抑制することにより抗アレルギー作用を示すが、アレルギー惹起時に投与するとかえって症状を悪化させる可能性が示唆された。

陳ら⁸⁾は、補中益気湯の食物アレルギーモデルでの肝障害に対する作用を検討した。アトピー素因を持つNCマウスにOVAを経口投与すると同時に、1週毎に5回OVAをアラムとともに腹腔内投与した。最終日にOVAを経口投与し、食物アレルギーを惹起、その3時間後にマウスを屠殺して、血清、肝臓を採取した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約2倍、7倍量)は、4回目のOVA腹腔内処置から14日間、1日2回に分けて経口投与した。血清中のALTの値は対照群と比較してHET低用量投与群で有意な低値を示したが、用量依存性は認められなかった。肝臓組織を抗サイトカイン抗体で免疫染色して、サイトカイン陽性細胞数を観察したところ、IL-4、IL-6陽性細胞数はHET低用量、高用量とも、腫瘍壊死因子(TNF)- α 陽性細胞数はHET低用量群のみで、有意な低値を示したが、いずれも用量依存性は認められなかった。

小笠原ら⁹⁾は、補中益気湯の食物アレルギーに対する作

用を検討した。アトピー素因を持つNCマウスにOVAを経口投与すると同時に、OVAをアラムとともに腹腔内に投与する処置を、1週毎に5回行った。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約2倍、7倍量)を4回目の処置から14日間、1日2回に分けて経口投与した。その後、屠殺し、血清、肝臓、小腸を得た。血清ALT値は、正常群と比較して対照群で有意な増加が認められ、HET低用量群で有意な低値を認めしたが、用量依存性は認められなかった。肝組織中の多核肝細胞数および肝細胞の核のサイズは、正常群と比較して対照群でそれぞれ有意な増加および低下が認められ、HET投与によりそれぞれ用量依存的に有意な回復がみられた。肝組織の免疫組織学的評価では、IL-4、IL-6、TNF- α 、CD4陽性細胞数が正常群と比較して対照群で有意に増加していたのに対して、HET投与群では低用量群において有意な抑制が認められたが、用量依存性は認められなかった。また、小腸組織における浮腫の程度を画像解析により評価したところ、正常群と比較して対照群で有意な増加が認められ、HET低用量群で有意な低値を認めしたが、用量依存性は認められなかった。

以上のことから、補中益気湯は食物アレルギーによって生じる小腸および肝臓の障害を改善する可能性が示唆された。

担がん動物

Haradaら¹⁰⁾は、マウスの右脇腹にマウス線維肉腫細胞を皮内接種し、HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量)を連続投与しながら飼育した。その6日目の腫瘍サイズは、HET投与群で有意に低値を示した。HET(ヒト常用量の約2.5および5倍量)を10日間投与したマウスに、同様に右脇腹に線維肉腫細胞を皮内接種し、6日間HETを投与しながら飼育した。7日目に左脇腹に再び同じ線維肉腫細胞を皮内接種し、HET投与を中止して飼育したところ、11日目、14日目の腫瘍サイズの有意な低値が認められたが、7日目に異なる系統のマウス線維肉腫細胞を接種したときには腫瘍サイズは対照群とHET投与群との間で差は認められなかった。マウスの右脇腹に線維肉腫細胞を接種し、HETを投与しながら8日間飼育し、翌日にリンパ節を採取して浸潤していた細胞数をカウントしたところ、HET高用量投与群で有意な低値を示し、特にB細胞の割合が有意に低下していた。このリンパ節細胞を、新しいマウスの右脇腹に線維肉腫細胞とともに皮内接種し、そのまま飼育したところ、5~12日目の腫瘍サイズはHET投与群において用量依存的に有意な低値であった。マウスの右脇腹に線維肉腫細胞を皮内接種し、HET高用量を投与しながら7日間飼育し、脾臓を摘出してNK活性を測定したところ、正常マウスにHETを投与した群では有意な高値を示したのに対して、担がんマウスでは対照群とHET投与群との間に差が認め

られなかった。以上のことから、補中益気湯は腫瘍発生初期に随伴性免疫を亢進させることにより、がんの抑制作用を示すことが推測された。

奥山ら¹¹⁾は、補中益気湯の発がんプロモーション抑制作用を検討した。マウスの背部に発がんイニシエーターとして7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセンを塗布し、その1週間後から発がんプロモーターとしてホルポールエステルを週2回、18週間連続塗布しながら飼育した。生薬から調製した補中益気湯(白朮配合)エキスは、ヒト常用量の約4倍量をプロモーター塗布と同時に飲水として投与した。その結果、対照群と比較して皮膚の平均腫瘍数は、補中益気湯エキス投与群において有意な低値を示した。次に、マウス背部にイニシエーターとして4-ニトロキノリン-1-オキシドを皮下注射し、その4週間後にプロモーターとしてグリセリンを飲水として摂取させながら25週間飼育した。補中益気湯エキスは、ヒト常用量の約4倍量をプロモーターと同時に飲水として投与した。その後、肺を摘出し、肺に発生した腫瘍数を計測したところ、補中益気湯エキス投与群において有意な低値が認められた。以上のことから、補中益気湯には発がんプロモーション抑制作用があることが示唆された。

Onishiら¹²⁾は、マウスを麻酔下で開腹し、門脈内に大腸がん細胞を注入した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、がん細胞接種の7日前から連続経口投与しながら飼育した。がん細胞接種の14日後にマウスを屠殺し、肝臓での大腸がん細胞のコロニー数を測定したところ、対照群と比較してHET投与群で有意な低値を示した。このことから、補中益気湯にはがん転移抑制作用がある可能性が示唆された。

Onogiら¹³⁾は、子宮内膜がんに対する作用を検討した。マウスの卵巣を摘出し、その2週間後からHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約1倍量)とエストラジオール(E₂)を混餌投与しながらさらに2週間飼育し、その後子宮を摘出した。E₂単独摂取群と比較して、HET併用群では子宮におけるc-jun、TNF- α 、エストロゲン受容体(ER) α および β のmRNA発現がそれぞれ低値を示した。次に、マウスを開腹してN-メチルN-ニトロソウレアを左子宮管に注入し、その1週間後からHETとE₂を混餌投与しながら30週間飼育した。その後屠殺し、子宮内膜がんの病理組織学的診断を行ったところ、HET投与群において症状の軽減が認められた。

Tsuneokaら¹⁴⁾は、胆管がんに対する作用を検討した。ハムスターに胆管空腸吻合術を施し、その4週間後からN-ニトロソビス(2-オキソプロピル)アミンを1週間毎に皮内投与、HET(蒼朮配合、エキス原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の約10倍量、製剤なら約7倍量)を飲水により経口投与しながら18週間飼育し、その後、屠殺した。対照群と比較して、HET投与群では、血清中のALP、AST、胆管がんを発症していた動物個体数、胆管上皮細胞での細胞増殖抗原発現数は、それぞれ有意な低値を示した。

刘ら¹⁵⁾は、肺がんに対する作用を検討した。マウスにヒト肺がん細胞を皮下注射し、生薬から調製した補中益気湯エキス(中国での処方、白朮使用、当帰、柴胡の基原が異なる、日本のヒト常用量の約3倍、6倍量)を経口、シスプラチンを腹腔内にそれぞれ1日1回投与しながら14日間飼育した。その翌日にマウスを屠殺し腫瘍サイズを比較したところ、シスプラチン単独群と比較して、補中益気湯エキス併用群で用量依存的に有意に減少していた。胃、脾臓、肺の病理組織標本を調製し、細胞増殖に関わるPI3KとAKTを免疫染色により評価、あるいは組織からmRNAを抽出してその発現量で評価したところ、いずれもシスプラチン単独群と比較して補中益気湯エキス併用群で用量依存的に有意に減少していた。

以上のことから、補中益気湯は各種がんの有効であり、シスプラチンの作用を増強し、その機序としてPI3K/AKTシグナルが関与することが示唆された。

慢性疲労症候群(CFS)モデル

守屋¹⁶⁾は、マウスに*Brucella abortus*抗原を2週毎に6回、尾静脈内に反復投与した。その後、HET(蒼朮配合、原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の約5倍量、製剤なら約3倍量)を30日間、経口投与しながら飼育した。その後、屠殺し、脾臓を摘出した。CFSモデルではHETを投与中の30日間にわたって自発運動量の減少が認められたが、HET投与群では7および15日後において有意な回復を示した。脾臓のIFN- γ mRNA発現量は、正常群とCFSモデルとの間で差は認められなかったが、CFSモデルとHET投与群において有意な高値を認めた。

Chenら^{17, 18)}は、*Brucella abortus*死菌によるマウス慢性疲労に対する作用を検討した。マウスに*Brucella abortus*死菌を2週毎に6回尾静脈投与し、その後HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量)を連続経口投与しながら4週間飼育した。*Brucella abortus*死菌投与群でのマウスの自発運動量は正常群と比較して有意に減少していたが、それはHET投与群で有意に回復していた。その後屠殺したところ、HET投与群で有意な胸腺重量の増加と脾臓重量の低下が認められた。

以上のことから、CFSの病態には何らかの免疫系の変調が存在し、補中益気湯にその緩和作用がある可能性が示唆された。

リウマチモデル

Haiら¹⁹⁾、Kogureら²⁰⁾は、2型コラーゲンをフロイドの完全アジュバントで懸濁させ、マウスの尾の底部に皮内投与して感作し、3週間後に同様に感作して増幅した。補中益気湯を10種の生薬から調製し(処方内容不明)、エキスとして0.1、0.5、2.5g/kg/日の用量(処方が不明なため正確な値は言え

ないが、ヒト常用量の1~25倍程度と推測される)を最初の感作時から連続経口投与した。2回目の感作の6日目から20日目までの関節炎スコアは、補中益気湯投与群において用量依存的な改善が認められ、低用量群でも有意差が認められた。2回目の感作の21日後にマウスを屠殺し、血清中の抗2型コラーゲン抗体濃度は、補中益気湯中用量投与群で有意に低下していた。血液、腋窩および鼠径リンパ節から調製したリンパ球では、モデル群におけるCD3、CD4両陽性細胞、CD3、CD8両陽性細胞の割合の減少とCD3陰性B220陽性

細胞の割合の増加、B細胞数の増加が、それぞれHET中用量投与群で有意に改善していた。リンパ節におけるCD8陽性T細胞数は、正常群とモデル群では差がなかったが、補中益気湯投与群で有意に増加していた。補中益気湯の投与を最初の感作2週間前から当日まで投与したときには、その関節炎スコア改善作用は失われ、2回目の感作後から連続投与したときには有意な改善が認められた。

以上のことから、補中益気湯は関節炎の発症を予防するのではなく、発症後の増悪を抑制することが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
アレルギーモデル	Kaneko ^{1,2)}	BALB/cマウス(♀) (8~10週齢, n=5)	1.0g/kg/日 経口投与(4週間)	脾臓細胞中CD4 ⁺ 細胞の関与により血清中IgE濃度(↓) 腹腔内細胞中IL-4、IL-5産生細胞数(↓) 遅延型過敏反応(↓)
	Suzuki ³⁾	BDF1マウス(♀) (8週齢, n=8)	自製エキス1.7、17mg/回 単回経口投与	血清中IgE、脾臓細胞数、IL-4、好塩基球遊離ヒスタミン(↓)
	Ishimitsu ⁴⁾	BALB/cマウス(♀) (7~9週齢, n=3~4)	1.0g/kg/日 経口投与 (①感作直後 ②感作13日後以降8日間)	①: 肺泡洗浄液中好酸球数、IL-5、血清中IgE(↓) 血清中IgG _{2a} 抗体価(↑) 脾臓T細胞増殖数、IL-4(↓) INF-γ(↑) ②: INF-γ以外①の逆反応
	Maeda ⁵⁾	BALB/cマウス(♂) (5~6週齢, n=7)	1.0g/kg/日 経口投与(2週間)	血清中IgG ₁ (↓) IFN-γ陽性細胞数、Th1/Th2比(↑)
	Nakada ⁶⁾	BALB/cマウス(♂) (6~7週齢, n=5)	自製エキス 1.0g/kg/日 飲水投与(25日間)	塗布7日後: 血清中IL-5(↓) 抗原特異的IgG _{2a} 、IgG _{2b} (↑) 最終日: 血清中IL-4、抗原特異的IgE、IgG ₁ 、IgG _{2b} 、耳組織中IL-4(↓)
	Yamashita ⁷⁾	NC/Jicマウス(♀) (6~9週齢, n=5~6)	自製エキス 1.8g/kg/日 経口投与(12日間)	ひっかき行動、肥満細胞の脱顆粒(↓)
	陳 ⁸⁾	NC/Jicマウス(♂) (6週齢, n=6~7)	0.3、1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	血清中ALT、肝臓中IL-4、IL-6、TNF-α陽性細胞数(↓)
	小笠原 ⁹⁾	NC/Jicマウス(♂) (6週齢, n=5~15)	0.3、1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	多核肝細胞数、肝細胞核のサイズ、IL-4、IL-6、TNF-α、CD4陽性細胞数(↓) 小腸組織の浮腫(↓)
	担が動物	Harada ¹⁰⁾	BALB/cマウス(♀) (8週齢, n=6)	0.25、0.5g/kg/日 経口投与(6~16日間)
奥山 ¹¹⁾		CD-1(♀)、ddy(♂) マウス(6週齢, n=15)	自製エキス 88mg/100mL/日 飲水投与(18、25週間)	腫瘍数(↓)
Onishi ¹²⁾		BALB/cマウス(♀) (6~8週齢, n=不明)	40mg/日 経口投与(7日間)	肝臓での大腸がん細胞コロニー数(↓)
Onogi ¹³⁾		ICRマウス(♀) (12、10週齢, n=6、25)	0.2%混餌投与 (2、30週間)	子宮c-jun、TNF-α、ER-α・βmRNA発現(↓) 病理組織学的症状軽減
Tsuneoka ¹⁴⁾		ゴールデンハムスター(♀) (7週齢, n=17)	原末or製剤 1.0g/kg 飲水投与(18週間)	血清中ALP、AST(↓) 胆管がん発症個体数、胆管上皮細胞増殖抗原発現数(↓)
刘 ¹⁵⁾		BALB/cマウス(♂♀) (6週齢, n=10)	中国の処方 49.3、98.5g/kg/日 経口投与(14日間)	腫瘍サイズ(↓) 胃、脾臓、肺 PI3K、AKT mRNA発現量(↓)
CFSモデル	守屋 ¹⁶⁾	BALB/cマウス(♀) (10週齢, n=4)	原末or製剤 0.5g/kg/日 経口投与(30日間)	自発運動量(↑) 脾臓IFN-γ mRNA発現量(↑)
	Chen ^{17,18)}	BALB/cマウス(♀) (8週齢, n=6)	0.5g/kg/日 経口投与(4週間)	胸腺重量(↑) 脾臓重量(↓)
リウマチモデル	Hai ¹⁹⁾ Kogure ²⁰⁾	DBA/1Jマウス(♂) (8週齢, n=10、15)	自製エキス 処方内容不明 0.1、0.5、2.5g/kg/日 経口投与(6、2週間)	関節炎スコア、血清中抗2型コラーゲン抗体(↓) 血液、リンパ節中CD3 ⁺ CD4 ⁺ 、 CD3 ⁺ CD8 ⁺ 、CD8 ⁺ T細胞数(↑) CD3 ⁻ B220 ⁺ 、B細胞数(↓) 初回感作前投与は関節炎改善無し

[参考文献]

- 1) Kaneko M, et al.: Suppression of IgE production in mice treated with a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to). Immunopharmacol 36: 79-85, 1997
- 2) Kaneko M, et al.: Inhibition of eosinophil infiltration into the mouse peritoneal cavity by a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to). Immunopharmacol Immunotoxicol 21: 125-140, 1999
- 3) Suzuki T, et al.: Suppressive effects of Hochu-ekki-to, a traditional Chinese medicine, on IgE production and histamine release in mice immunized with ovalbumin. Biol Pharm Bull 22: 1180-1184, 1999
- 4) Ishimitsu R, et al.: Dichotomous effect of a traditional Japanese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang on allergic asthma in mice. Int Immunopharmacol 1: 857-865, 2001
- 5) Maeda Y, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to) through controlling Th1/Th2 balance. J Trad Med 18: 20-26, 2001
- 6) Nakada T, et al.: Effect of orally administered Hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on contact hypersensitivity caused by repeated application of antigen. Int Immunopharmacol 2: 901-911, 2002
- 7) Yamashita H, et al.: Assessment of relief from pruritus due to Kampo medicines by using murine models of atopic dermatitis. J Trad Med 30: 114-123, 2013
- 8) 陳 虹 ほか: 補中益気湯による食物アレルギーモデルマウスの肝臓障害への治療効果について. 昭和医学会誌 61: 645-650, 2001
- 9) 小笠原奈緒子 ほか: 食物アレルギーモデルマウスの肝臓及び小腸障害への補中益気湯の治療効果の検討. 昭和医学会誌 64: 78-88, 2004
- 10) Harada M, et al.: Concomitant immunity against tumor development is enhanced by the oral administration of a kampo medicine, Hochu-ekki-to (TJ-41: Bu-zhong-yi-qi-tang). Immunopharmacol Immunotoxicol 17: 687-703, 1995
- 11) 奥山 徹 ほか: 伝統薬物による化学発がん予防に関する研究. XIV 漢方方剤の発がんプロモーション抑制作用. 和漢医薬学雑誌 13: 274-279, 1997
- 12) Onishi Y, et al.: Expression of the anti-metastatic effect induced by Juzen-taiho-to is based on the content of Shimotsu-to constituents. Biol Pharm Bull 21: 761-765, 1998
- 13) Onogi K, et al.: Inhibitory effects of Hochu-ekki-to on endometrial carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea and 17β-estradiol in mice. Oncol Rep 16: 1343-1348, 2006
- 14) Tsuneoka N, et al.: Chemopreventive effect of Hochu-ekki-to (TJ-41) on chemically induced biliary carcinogenesis in hamsters. J Surg Res 151: 22-27, 2009
- 15) 刘亚莉 ほか: 补中益気湯对肺腺癌顺铂耐药细胞株移植瘤裸鼠脾、胃和肺中PI3K和AKT表达的影响. 中国中药杂志 39: 1869-1873, 2014
- 16) 守屋純二: 慢性疲労症候群(Chronic Fatigue Syndrome)のマウスモデル作製と漢方治療有効性の検討. 金医大誌 31: 263-268, 2006
- 17) Chen R, et al.: Brain atrophy in a murine model of chronic fatigue syndrome and beneficial effect of Hochu-ekki-to (TJ-41). Neurochem Res 33: 1759-1767, 2008
- 18) Chen R, et al.: Hochu-ekki-to combined with interferon-gamma moderately enhances daily activity of chronic fatigue syndrome mice by increasing NK cell activity, but not neuroprotection. Immunopharmacol Immunotoxicol 31: 283-295, 2009
- 19) Hai le X, et al.: Suppressive effect of Hochu-ekki-to on collagen induced arthritis in DBA/1J mice. J Rheumatol 29: 1601-1608, 2002
- 20) Kogure T, et al.: The population of CD40L-expressing cells was slightly but not significant decreased in lymphoid tissues of collagen induced arthritic mice treated with Hochu-ekki-to. Yakugaku Zasshi 127: 547-550, 2007

婦人科における精神神経症状に対する漢方薬の使い分け

クリニックすみた 婦人科(愛知県) 隅田 寿子

更年期症状や月経前のイライラ、産後や月経前の気分の落ち込みなど、婦人科においてホルモンの変動による精神神経症状を呈する方は多く、それらの症状に西洋薬は効果的だが内服できない方も多い。さまざまな症状の外来患者に症状ごとに漢方薬を使い分け、効果のあった症例を報告する。

Keywords 婦人科、精神神経症状、加味逍遙散、加味帰脾湯、抑肝散加陳皮半夏

緒言

更年期症状や月経前のイライラ、産後や月経前の気分の落ち込みなど、女性はホルモンの変動により感情のコントロールが難しくなることがある。西洋薬(ピルや向精神薬など)が効果的であるが、ホルモン剤を希望されない方、妊娠や授乳中で内服できない方、西洋薬の副作用(眠気・倦怠感・悪心など)で内服できない方も多い。そういった婦人科外来の患者さんで精神神経症状を呈する方に漢方薬を処方し、効果のあった症例を経験したので報告する。

症例 1 39歳、女性 加味逍遙散

【主 訴】 イライラ、肛門痛

【既往歴】 2経妊2経産

【現病歴】 月経は規則的で28日周期である。月経前はイライラしていた。経血塊は小さいものがいくつも出る。月経痛も強く、痛み止めは毎月内服していた。25歳頃から夜間に肛門痛がたまに起こるようになった。プライベート・仕事ともに多忙であったため病院を受診する機会がなかった。39歳から月経前のイライラが増悪し、月に何度も夜間の肛門痛が出現するようになり当院を初診。

【現 症】 身長：158cm、体重：55kg(BMI 22)

舌診：淡紅、胖大なし、薄白苔、舌下静脈怒張軽度

【処 方】 クラシエ加味逍遙散(6.0g、分2)

多忙によるストレスやイライラがあることから肝気鬱結と考えた。肛門痛は持続痛ではなく、出現が不規則なので、ストレスによる肝疏泄機能の低下から督脈・任脈の気血の流れが滞り『不通則痛』で、肛門痛が起こっていると考えた。経血塊と舌下静脈の軽度怒張といった瘀血も認めら

れるので、疏肝解鬱と駆瘀血のある加味逍遙散を選択し初診より処方した。また、構成生薬の芍薬・甘草に、肛門痛への鎮痛効果も期待した。

【経 過】 1ヵ月後、肛門痛の頻度は変わらないが、強さが和らいだ。2ヵ月後、肛門痛は1回のみで軽減した。この頃からイライラが軽くなった。4ヵ月後、気づけば肛門痛は起こらなくなった。イライラは多忙の度合いで多少波はあるが、以前の3割くらいで楽になったとのこと。現在も同処方を継続中である。

症例 2 35歳、女性 加味帰脾湯

【主 訴】 不安感、熱発、筋肉痛

【既往歴】 2経妊2経産

【現病歴】 物事を考え込んでしまうタイプ。1年4ヵ月前に第2子を出産。産後から不安感とイライラが出現するも、育児と家事の疲れと思ひ様子をみていた。

8ヵ月前に授乳を中止。6ヵ月前から月経再開。月経が再開すると、排卵日と月経前の1週間に38℃以上の熱がでるようになった。熱発・解熱を繰り返し、解熱中は悪寒が出る。

5ヵ月前から発熱時に全身の筋肉痛も伴うようになった。不安感は増悪し、中途覚醒するようになり、月経周期に関係なく疲労時に筋肉痛・倦怠感が伴うようになった。3ヵ月前より中途覚醒・不安感・発熱・筋肉痛・倦怠感が毎日起こるようになったため、総合病院を受診。膠原病・甲状腺疾患の精査は全て異常なし。症状持続するため当院を受診。

【現 症】 痩せ型。表情は暗く、問診中に泣きだしそうになる。中途覚醒あり。1日3食(1回量は低下)、排便はほぼ毎日あり(下痢もしくは軟便が多い)。

身長：161cm、体重：48kg(BMI 18.5)

舌診：淡紅、舌尖紅、胖大なし、薄白苔、舌下静脈怒張
軽度

【処 方】 クラシエ加味帰脾湯(7.5g、分2)

痩せ型から脾気虚、産後で血虚もあり気血両虚。思慮過度でさらに脾気虚が増悪している。育児・家事の疲労・ストレスにより肝気鬱結となり、肝気鬱から化熱し、月経周期に沿って熱発・関節痛・筋肉痛が出ると考えられた。気血双補と清熱、解鬱をすべく加味帰脾湯を選択し初診時より処方した。

【経 過】 初診時の経膈エコーと子宮頸部細胞診は異常なし。内服開始から数日後より、筋肉痛・悪寒・倦怠感が軽減。4週間後に再診。悪寒が消失し、発熱・筋肉痛は月経前数日に軽度出現するのみであった。不安感が軽減し、睡眠障害は改善していた。その後、引っ越し・夫の海外転勤・海外移住のための子供の学校の手続き等で精神的・肉体的なストレスが強かった月は、月経1~2日前に筋肉痛が軽度出現するも生活に支障のない程度であった。現在も同処方では症状は落ち着いている。

症例 3 47 歳、女性 抑肝散加陳皮半夏

【主 訴】 月経前のイライラ・涙もろくなる

【既往歴】 1経妊1経産、アレルギー性鼻炎、不眠、腰痛

【現病歴】 シングルマザー。アレルギー性鼻炎・不眠・腰痛のため4ヵ月前から他院より当院の内科へ転院された。40歳を過ぎたころから、月経前にイライラするようになった。感情のコントロールがつきにくく、気分が落ち込み涙もろくなることもあったが、月経開始と同時に症状が消失するのでとくに受診はしていなかった。ストレスがかかると胸やけ・悪心から食欲不振となり、気を付けないと体重が減ってしまう。3ヵ月前に職場が変わり、月経前のイライラと涙もろさのコントロールがつかなくなった。2ヵ月前から月経前に、フワフワするめまい・頭重感も伴うようになった。特に夜間は胸がざわざわとした不安な感じになる。月経が終わっても症状が残るため、月経16日目に当院の婦人科を受診。

【現 症】 月経:25日周期。ハキハキと喋る、入眠障害あり

表 症例一覽

	精神症状	随伴症状と舌所見	体質・背景	証	処方
症例1	イライラ	肛門痛・舌下静脈怒張軽度	ストレス	肝気鬱結	加味逍遙散
症例2	不安	発熱・筋痛・不眠・舌尖紅	悩みやすい・出産・育児	心脾両虚、肝気鬱結、気鬱化熱	加味帰脾湯
症例3	イライラ	涙もろい・めまい・食欲低下・やや暗・胖大歯痕あり	鼻炎・ストレス	痰湿、肝気鬱結	抑肝散加陳皮半夏
症例4	イライラ	経血減少・側頭部頭痛・舌下静脈怒張	鼻炎・ストレス	肝気鬱結、瘀血	加味逍遙散
症例5	不安	不眠・不正性器出血・舌尖紅	出産・育児	心脾両虚、肝気鬱結	加味帰脾湯

身長：152cm、体重：43kg(BMI 18.6)

舌診：やや暗、胖大あり、薄白苔、歯痕あり、舌下静脈怒張軽度

【処 方】 クラシエ抑肝散加陳皮半夏(7.5g、分2)

痩せ型、アレルギー体質であることから、脾虚と痰湿があると考えた。家庭環境と職場の変化からのストレスで肝気鬱結となり、イライラしたり、涙もろくなったり、気分の落ち込み、不眠が出現している。疎肝解鬱、補脾、去痰をすべく、抑肝散に陳皮と半夏を加えた抑肝散加陳皮半夏を選択し婦人科受診より処方した。

【経 過】 2週間後にフワフワ感と頭重感は軽減した。夜の不安感は落ち着いたが、朝はまだ気持ちが重い状態であった。5週間後にイライラ・涙もろさともにコントロールができるようになってきた。たまに不安感が出現するも軽度である。9週間後、症状はほぼ落ち着いているため同処方を継続とした。その後、父親の入院・看病が始まった。同時期に職場での仕事量が増えて負担が増えた。11週間後、急に感情のコントロールがつかなくなり、動悸が酷くなったため、心療内科を受診。西洋薬で症状は消失した。精神症状に関しては、漢方薬は中止し、引き続き心療内科を受診することとなった。以後も当院には、眠剤、保湿剤、湿布、鎮痛剤等の処方希望で毎月受診されていたが、母子保健が切れたため、受診が途絶えている。

考 察

肝の疏泄機能とは、主に月経のリズム、感情のコントロール、胃腸の働きなどにかかわり、その機能が失調すると月経・感情・胃腸の動きの調節がうまくできず多愁訴になる。

さまざまな精神神経症状に対して筆者は、出産と関係なく、月経周期に伴った不調があるときまずは加味逍遙散を考える。月経前にイライラ、頭痛を訴え、経血量が減少、家族につらく当たってしまう患者に加味逍遙散を投与したところ、イライラと頭痛が改善したケースも経験している(症例4;表)。今回、複数の患者より興味深いコメントがあった。「クラシエ加味逍遙散は薬の香りがよくす

る、「包装のデザインが可愛いので内服継続意欲が湧く」、「細粒なので歯茎に挟まりにくく、口の中に残らないので飲みやすい」といった内容である。いずれも他院にて同処方(他社製品)を服薬していた患者であったことから、処方名は同じでも製品によって、香りやQOLが異なる事が考えられた。加味逍遙散には構成生薬としてボタンビやハッカといった精油成分を含有する生薬が含まれているため、メーカーによる違いがあるのかもしれない。ボタンビの精油成分であるペオノールには、抗炎症、鎮静、鎮痛作用が報告されている¹⁾。さらに、脳での語想起や計算の課題の情報処理を円滑にし、脳の負担を軽減した報告もある²⁾。今回の症例では、イライラや肛門痛、頭痛の改善にもペオノールが寄与した可能性も示唆される。

出産・家事育児の疲労で気血両虚となっている方には帰脾湯、さらにストレス(家事育児・夫の転勤など)が加わり肝気鬱結となった場合は加味帰脾湯が適当であると思われる。育児と家事から不安感、気分の落ち込み、不眠(中途覚醒)を訴えた患者に加味帰脾湯を投与したところ、服用1週間で不安が軽減し眠れるようになったケースも経験

している(症例 5;表)。加味帰脾湯・帰脾湯は、授乳中でも内服可能な点が特に良い。1日2回服用タイプは飲み忘れが少なく、家事や育児に忙しくて自分のことが後回しになってしまう女性には特に喜ばれる。加味帰脾湯は錠剤もあるので散剤が苦手な人にも処方しやすい。

肝気鬱結、痰湿がある場合は抑肝散加陳皮半夏を選択している。疏肝解鬱の抑肝散に化痰作用のある二陳湯が加わり、めまいや食欲不振などの症状が併発する場合にも処方できる。今回の症例のように、急な環境の変化で精神症状がひどく悪化した場合などには、漢方薬のみでは管理が難しいこともある。その場合は、西洋薬との併用もしくは変更を考慮する必要がある事を忘れてはいけない。

まとめ

婦人科外来では、精神神経症状に対して西洋薬による治療が困難な患者も多い。漢方薬を使い分けて治療をすることで、診察の幅が広がるのではないかと考える。

【参考文献】

- 1) 原田正敏 ほか: 牡丹皮の薬理学的研究(第2報) ペオノールの抗炎症作用、ストレス胃エロジオン抑制作用、胃液分泌抑制作用ならびにその他の薬理作用. 薬学雑誌 92: 750-756, 1972
- 2) 与茂田敏 ほか: 加味逍遙散料の精油成分に関する研究. phil漢方 63: 30-32, 2017

フレイルに対する人參養榮湯の臨床検討

医療法人向坂医院(大阪府) 向坂 直哉

高齢者の虚弱(フレイル)は低栄養との関連が強く、超高齢化社会においては栄養の重要性が高まっている。気血両虚の状態であるフレイル症例に対し、気血双補剤である人參養榮湯の投与により速やかにフレイルから脱却しえた例を複数経験した。これらの経験に基づき、フレイルに対する人參養榮湯の効果について多症例での検討を行ったため報告する。

Keywords 人參養榮湯、フレイル、サルコペニア

はじめに

わが国では急速に高齢化が進んでおり、超高齢化社会において「低栄養」、「栄養欠乏」が問題視され、栄養の重要性が高まっている。高齢者の虚弱は低栄養との関連が強く、筋肉量の減少をあらわすサルコペニアの状態を引き起こしやすい¹⁾。このような課題に対し、厚生労働省が2018年度からの「フレイル」対策の全国展開を発表した²⁾。フレイルの診断基準の策定は未定(2017年5月現在)であるが、基本的な考え方は、Friedら³⁾によって示されたCHS index(図1)に準じると考えられる。

フレイルと診断し、指導や治療をしていく立場にある者は、フレイルと健常状態は双方向に移行しうるものであることを理解し、フレイルを早期に察知し、必要に応じて適切な介入をしていくべきである。フレイルに対する食事療法としては、タンパク質やビタミンD、E、Cなどを積極的に摂取することが推奨されている⁴⁾。また、運動療法としては、ウォーキングなどの有酸素運動に加えて、ややきついと感じる負荷量の筋力トレーニングを週2~3回行うことが推奨されている⁵⁾。一方、フレイルに対する薬物療法に関して、エビデンスはほとんど存在しない。よって、医療的な介入ができないことから、食事や運動に関する指導を行った後は本人の管理に任されてしまうケースが多くなると予想される。

筆者は以前、気血両虚を伴うフレイル症例に対して気血双補剤である人參養榮湯を投与し、速やかにフレイルから脱却しえた症例を複数経験した⁶⁾。これらの経験をもとに、フレイル

図1 フレイルの評価法 CHS index³⁾

- | | |
|--------------------------|--------|
| ① 筋力の低下(握力) | ④ 疲労感 |
| ② 活動量の低下(不活発) | ⑤ 体重減少 |
| ③ 歩行速度の低下 | |
| 3つ以上、該当する項目があれば「フレイル」と診断 | |

に対する人參養榮湯の効果について検討したので報告する。

対象

2016年4月から2016年8月の間に当院を受診した65歳以上の独歩可能な高齢者のうち、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血のうち少なくとも1つを訴えた患者を対象とした。除外基準は、(1)調査開始前2週以内に漢方製剤および生薬製剤を服用した患者、(2)BMI25以上の肥満患者、(3)本調査に組み込むことが不適当と担当医師が判断した患者、とした。また患者背景のうち年齢、BMIが人參養榮湯群と合う症例をコントロール群として設定した。

方法

人參養榮湯群：クラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日を2~3回に分割し、食前または食間に経口投与した。左右握力、体重、BMI、筋肉量、体脂肪率、除脂肪体重、筋質点数、推定骨量、体内年齢、大腿周囲径について0、8、16、24週目に測定した。握力及び大腿周囲径を除く全測定には(株)タニタ体組成計RD-903を用いた。

コントロール群：偽薬を投与せず経過観察または従来治療を続行し、人參養榮湯群と同項目を測定した。

なお、この臨床研究は弁護士や第三者を交えた法人内倫理委員会の審査を通過している。

結果

患者背景を表(次頁参照)に示す。

人參養榮湯群：27症例(男/女=4/23)、年齢77.6±7.1歳。

コントロール群：9症例(男/女=2/7)、年齢77.7±5.5歳。

1. 握力への影響(図2)

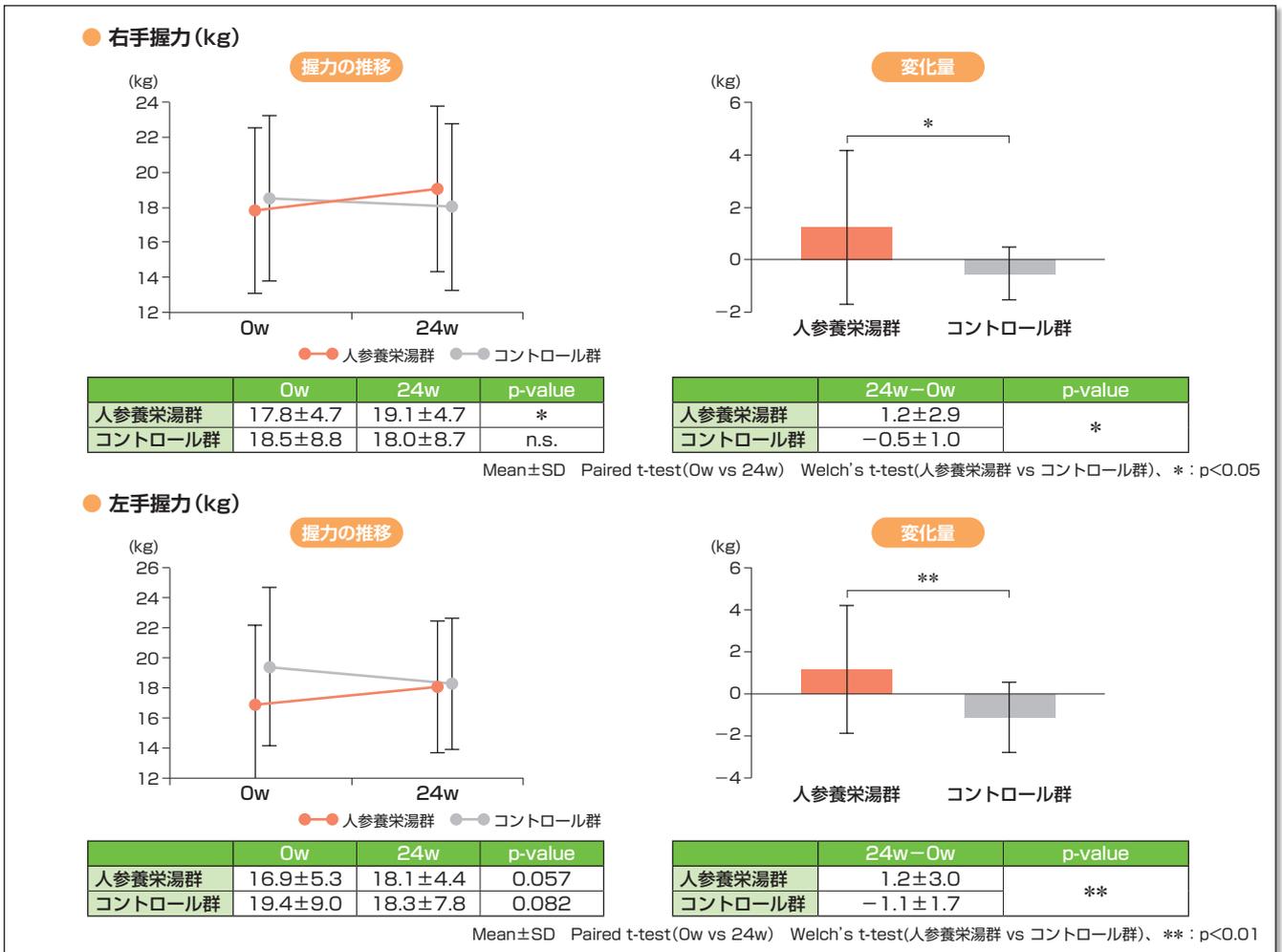
投与前と比較して、コントロール群では24週後において有意な差が認められなかったのに対し、人參養榮湯群では右手では有意な上昇(p<0.05)、左手では上昇傾向(p=0.057)が認められた。また0週と24週後の変化量を比較

表 患者背景

	人參養榮湯群	コントロール群	p-value
症例数	27	9	
年齢	77.6±7.1	77.7±5.5	n.s.
性別(男/女)	4/23	2/7	n.s.
身長(cm)	152.6±8.2	156.1±7.7	n.s.
右手握力(kg)	17.8±4.7	18.5±8.8	n.s.
左手握力(kg)	16.9±5.3	19.4±9.0	n.s.
体重(kg)	50.9±9.0	56.1±6.8	n.s.
BMI	21.8±2.9	23.2±2.0	n.s.
体脂肪率(%)	25.9±8.7	17.4±11.5	0.067
筋肉量(kg)	34.9±5.7	44.8±7.2	***
筋質点数	34.9±5.7	44.7±7.2	*
推定骨量(kg)	2.0±0.4	2.8±0.7	***
体内年齢(歳)	68.8±8.1	67.0±7.4	n.s.
太腿周囲(cm)	43.1±1.0	44.7±3.4	n.s.
除脂肪量(kg)	37.4±6.2	47.6±7.4	***

mean±SD Welch's t-test(性別を除く:人參養榮湯群vsコントロール群)、* : p<0.05、*** : p<0.001 X²-test(性別:人參養榮湯群vsコントロール群)

図2 握力への影響



したところ、両群間で有意な差が認められた(右手p<0.05、左手p<0.01)。

2. 筋肉量への影響(図3)

投与前と比較して、コントロール群、人參養榮湯群ともに24週後において有意に減少していたが、その変化量について両群間で比較したところ有意な差が認められ(p<0.05)、人參養榮湯群は筋肉量の低下量が小さいことが示された。

3. 筋質点数と握力との関係(図4)

24週後の筋質点数の変化量(ΔMQ)と握力の変化量について相関を調査したところ、筋質点数と左手握力との間に統計的に有意な(p=0.013)相関関係(r=0.472)が認められた。

考察

フレイルは患者自身のADLを著しく低下させる⁷⁾のみならず、要介護者数の増加をもたらし⁸⁾、家族あるいは社会にとって大きな負担となる。そのため、個人的問題として処理するのではなく、社会全体として取り組むことが望ましい。

フレイルは身体的フレイル、精神心理的フレイル、社会的フレイルの3つに分類される⁹⁾。身体的フレイルは筋肉

図3 筋肉量への影響

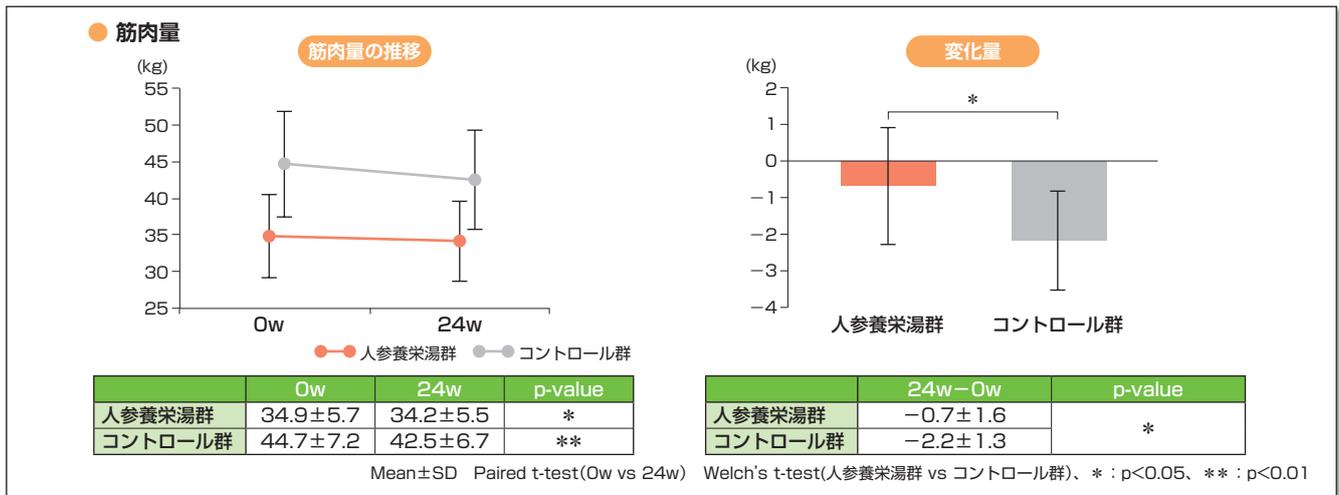
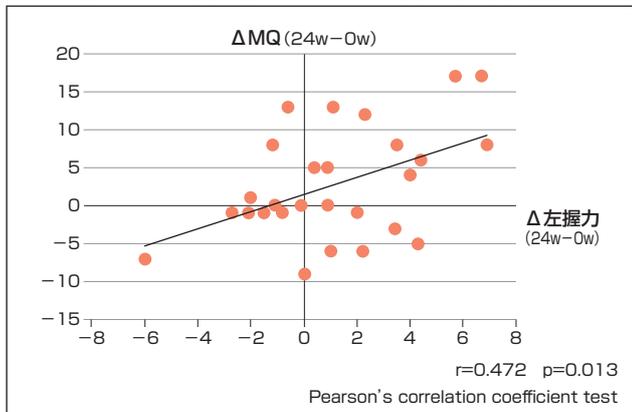


図4 筋質点数の変化量(ΔMQ)と左手握力の変化量の相関



量減少、つまりサルコペニアを主体としている。精神心理的フレイルは抑うつ状態や軽度認知機能低下を示す。また、社会的フレイルは独居や閉じこもりなど孤立した環境を示す。これら3つのフレイルは独立したのではなく、互いに影響しあっていることが重要な点である。医師は専門診療科目に関係なくフレイルの患者を診る立場にある。フレイルを迅速かつ的確に評価し、食事や運動の指導を行いつつ、必要に応じて投薬治療を施すことで健常状態への復帰を目指すこととなる。

筆者は日常的にフレイルの患者を多く診ているが、高い割合で気血両虚が根底に存在していることに気付いた。そして、代表的な気血双補剤である人參養榮湯を投与したところ⁶⁾、劇的に身体的フレイルが改善する症例を複数経験した。また、それらの症例において少なからず抑うつ症状も改善しており、精神心理的フレイルへの有効性をのぞかせる結果となった。この経験を元に本研究を実施するに至り、コントロール群を設置して検討を行った。その結果、人參養榮湯により筋力(握力)の増加に働き、加齢による筋肉量の低下を最小限に留めることが分かった。筋質点数の変化率については両群間に有意差こそみられなかったが、コントロール群がやや悪化したのに対して、人參養榮湯群

はやや改善した(data not shown)。また、筋質点数と握力に正の相関関係がみられたことより、筋力は筋肉量のみならず筋質点数にもある程度依存していることが示唆された。

筋肉に対する人參養榮湯の作用については不明な点が多いが、これまでに報告されている基礎研究から、陳皮はグレリン産生促進¹⁰⁾、人參はAMPK活性化¹¹⁾、五味子は骨格筋のPGC-1 α 発現誘導¹²⁾をすることで筋肉のミトコンドリアを活性化しエネルギー産生効率を向上させていると推測される。これらの生薬をあわせもつ人參養榮湯は、今後“フレイル治療薬”として活躍する大きなポテンシャルを持つと考えられる。今後さらに症例数を増やして検討する予定である。

【参考文献】

- 1) Xue QL, et al.: Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 63: 984-990, 2008
- 2) 厚生労働省: 平成28年版 厚生労働白書(平成27年度厚生労働行政年次報告): 139-144, 2016年
- 3) Bandeen-Roche K, et al.: Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 262-266, 2006
- 4) Bartali B, et al.: Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 589-593, 2006
- 5) Bonnefoy M, et al.: The effects of exercise and protein-energy supplements on body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomised study. British Journal of Nutrition 89: 731-739, 2003
- 6) 向坂直哉: フレイルと人參養榮湯. phil漢方 64: 17-19, 2017
- 7) 村田伸ほか: 虚弱高齢者用10秒椅子立ち上がりテスト(Frail CS-10)とADLとの関連. 理学療法科学 26: 101-104, 2011
- 8) 神崎恒一: 「フレイルと老年症候群」. フレイル 超高齢化社会における最重要課題と予防戦略. 医歯薬出版株式会社, 第1版: 23-30, 2014
- 9) 荒井秀典: フレイルの意義. 日老医誌 51: 497-501, 2014
- 10) 武田宏司: 六君子湯は5-HT2受容体拮抗作用によりアシルグレリン分泌を増加させ、シスプラチンによる食欲不振を改善する. 産婦人科漢方研究のあゆみ No.25: 19-26, 2008
- 11) Park MW, et al.: 20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. Bio Pharm Bull 31: 748-751, 2008
- 12) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17: 28-35, 2014

精神的要素を伴う痛みに対する 人參養榮湯の効果

いわい整形外科・ペインクリニック(神奈川県) 岩井 亮

痛みとは個人の経験であり、その尺度を客観的に測るのは難しい。たとえ数値化できたとしてもその捉え方はさまざまであり、治療には個別の対応が必要となる。痛みは生体防御機構の一部であるが、その一方で、必要以上に長く続く痛みや、原因不明の痛みは大きなストレスとなり、食欲や意欲の低下、不眠、心配や不安を生じさせ、痛みの悪循環を招く。このような難治性の精神的要素を伴う痛みに対して、人參養榮湯は痛みの悪循環を断ち切ることで短期間に効果を示す処方と考える。

Keywords 痛みの悪循環、精神的要素、人參養榮湯

はじめに

痛みは、身体に迫ってくる危険を察知し、これを回避するという生体防御機構の一部であるが、その一方で、必要以上に長く続く痛みや、原因がわからない痛みは大きなストレスとなり、食欲や意欲の低下、不眠、心配や不安を生じさせる。

このような痛みに対し当院では、薬物治療や鍼灸治療などさまざまな治療方法で対処しているが、なかでも薬物治療に関して筆者は漫然とした薬剤投与は避けるべきだと考えている。

漢方薬も例外ではなく、1~2週間投与し何らかの反応が見られなければ処方を再考しているが、今回、不安や不眠など精神的要素を伴う痛みに対し人參養榮湯を処方したところ、短期間で奏効した例を経験したので報告する。

症例1 66歳 女性

【主 訴】 変形性頸椎症、変形性腰椎症、変形性膝関節症、不眠症

【経 過】 X年7月より、疼痛に対して温熱療法、トリガーポイント注射、鍼治療、苓姜朮甘湯と補中益気湯を2週間処方したが、著効なく中止。

X+1年5月より、クラシエ人參養榮湯エキス細粒5.0g/日を処方。2~3日で足の温感を実感し、2週間で「食欲が改善し元気になった」という。

症例2 77歳 女性

【主 訴】 変形性頸椎症

【経 過】 頸椎症からくる右上肢痛に対し、他院にて手術が必要だと言われていた。冷えにより痛みは増強し、強い不安を訴える。X年1月より、温熱療法、トリガーポイント注射に加え、クラシエ人參養榮湯エキス細粒5.0g/日の内服を開始。2週間後、4回の治療と人參養榮湯の内服により、寒い時期にもかかわらず上肢疼痛のVASスケールが2~3/10と安定した。1ヵ月半後、上肢痛はほぼ消失し、頸肩部痛もVASスケールが3~5/10と減少した。

症例3 90歳 女性

【主 訴】 変形性腰椎症、両側変形性膝関節症

【経 過】 X年8月からX+1年4月まで防己黄耆湯内服。X+1年4月より、クラシエ人參養榮湯エキス細粒5.0g/日の内服を開始。内服開始1週間で体の温かさを実感し、2週間で「眠りが深くなり、食事が美味しく感じるようになった」という。

考 察

国際疼痛学会において痛みは、「組織の実質的あるいは潜在的損傷と結びつか、このような損傷を表す言葉で記述される不快な感覚と情動的な経験」としており、神経伝導路・伝達経路の興奮を伴う身体的要素と、「不安」、「怒り」などの精神的要素の両方をもつと定義されている¹⁾。

痛みは様々な原因により生じるが、痛みが生じると交感

神経が興奮し、血管の収縮や筋肉の緊張を起こす。これにより血液循環が悪くなると、痛みをもたらす発痛物質が産生され、痛みが増幅する。また、痛みが慢性化すると、痛みに対する不安や恐怖、ストレスが生じ、さらに症状が重くなるという痛みの悪循環が考えられている(図)。

なかでも痛みに伴う不安には、この痛みが他人に理解してもらえないというストレスのような不安と、この痛みがいつなくなるのかわからないといった漠然とした不安の2種類があげられ、痛みの治療においては、このような不安に対しても同時に対処していくことが重要である。

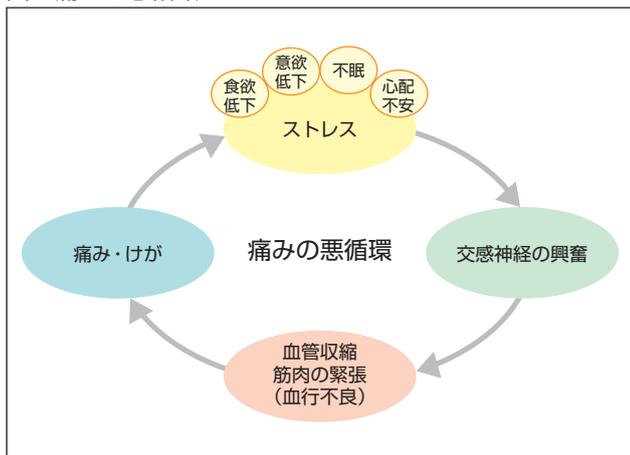
今回、痛みに対する不安や不眠を訴えた症例に人参養栄湯を投与したところ、痛みと痛みに伴う不安や不眠の改善がみられた。当院には他院で治療を受けたものの痛みが緩和しなかった難治性の疼痛患者が多く来院する。症例は提示していないが、痛みの罹病期間が長くさまざまな漢方薬を試した患者では、人参養栄湯内服により「体が温まる、疲れにくくなった」という患者を多く経験する。

人参養栄湯は、12種の生薬から構成されており、気血両虚に対する漢方薬である。薬理作用として、末梢循環血液量を増加させる作用や血小板凝集能を抑制する作用が報告されており^{2, 3)}、相磯らは、足の冷感・しびれ感を有する糖尿病患者に人参養栄湯を投与し、冷感・しびれ感の改善とともに足の皮膚温が上昇したことを報告している⁴⁾。また、構成生薬の陳皮には抗不安作用⁵⁾、遠志には鎮静・催眠作用⁶⁾、白朮には抗うつ作用⁷⁾が報告されており、血液循環障害や痛みに対する不安などの精神的要素を改善

し、痛みの悪循環を断ち切ることで短期間に効果を示したと考えられる。

痛みとは個人の経験であり、その尺度を客観的に測るのが難しい症状である。たとえVASなどを用いて数値化してきたとしても、その数値が示す痛みに対して個人の捉え方はさまざまであり、治療には個別の対応が必要となるが、不安などの精神的要素を伴う患者に人参養栄湯は有用であると考えられた。

図 痛みの悪循環



【参考文献】

- 1) Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Pain 6: 249-252, 1979
- 2) 竹宮敏子 ほか: 人参養栄湯の末梢循環障害に対する臨床効果—指先容積脈波を加えた検討—. 薬理と治療 19: 3801-3808, 1991
- 3) 伊藤克己 ほか: ラットビューロマイシン・アミノスクレオシド腎症に対する人参養栄湯の効果. 薬理と治療 19: 659-663, 1991
- 4) 相磯嘉孝 ほか: 糖尿病神経障害に対する人参養栄湯の効果—新規皮膚赤外線体温計「サーモフォーカス®」による検討—. 新薬と臨床 56: 2028-2032, 2007
- 5) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用—抗不安作用に関して—. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 6) 雨谷 栄: 生薬の謎を解く薬理講座43 遠志. 漢方と最新治療 25: 195-196, 2016
- 7) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 24: 356-361, 2005



はじめに

わが国での高齢者人口は現在25%を超え、今後約10年で75歳以上の後期高齢者が2,000万人を超える超高齢化社会を迎えることが予測されている。このように平均寿命が延伸する状況の中で、健康上問題なく日常生活を送る期間である健康寿命を延ばすことは、本人やその家族の生活の質向上と、社会が担う負担軽減の観点からも喫緊の課題であると考えられる。しかしながら高齢者の要介護者や要支援者は年々急速に増加しており、特に75歳以上でその割合が高くなっている。高齢者が要介護状態に陥る過程では、健康状態から健康障害を起こしやすい中段階的な過程を経ることが多く、この状態を日本老年医学会は「フレイル」として提唱している。フレイルとは、加齢に伴う生理的予備能力の低下に加え、種々の健康障害に対する脆弱性が増加している状態、すなわち健康障害、生活機能障害等に陥りやすい状態である。これらの要因として、食欲低下等による栄養摂取量の低下や、それに続き筋量の減少、活動度の減少、うつ、疲労度の増加等、次々に誘発される機能低下の連鎖が挙げられる(フレイルサイクル、図1)。したがって、健康寿命を延伸し、要介護者の増加を防ぐためには、要介護予備群であるフレイルの状態を改善し、連鎖を断ち切ることが重要である。

薬用植物としての人參の根は、身体や精神機能を改善する強壯剤や予防薬として、何千年にも渡り使用されてきた歴史がある。薬用人參には各種サポニン、多糖類、ペプチ

ド、アミノ酸、核酸、ビタミン、ミネラル等を含有しており、特にギンセノシドという人參特有のサポニン群を数十種類含有する。本稿では、日局の人參水製エキス(人參エキス)のうつと疲労に対する効果について、これまでに報告した内容について紹介する^{1,2)}。

試験方法と結果

【試験 1】

強制水泳試験は、水泳中の無動状態(泳がず、ただ浮かんでいる状態)が「うつ状態」または「絶望状態」を表すことから抗うつ薬の評価に用いられる試験で、抗うつ薬や中枢興奮薬はこの無動時間を短縮することが知られている。今回、マウスを強制水泳させた際の水泳中の無動時間を測定し、人參エキスの抗うつ作用を検討することとした。

【方法】

6週齢ddY系雄性マウスを用いて、評価日前日に23℃の水槽で15分間強制水泳をさせトレーニングした。評価当日、人參エキスの500、1,000、あるいは2,000mg/kgを経口投与し、その1時間後に23℃の水槽で5分間水泳させた。イミプラミン投与群については、水泳の30分前に腹腔内投与した。水泳中の無動時間を測定し、その短縮作用を抗うつ作用の指標とした。

【結果】

陽性対照薬として用いた三環系抗うつ薬のイミプラミンは、無動時間を有意に短縮した。人參エキスの投与により、イミプラミン群までには及ばないものの、無動時間は同程度にまで有意に短縮したことから、人參エキスは抗うつ作用を有することが示唆された(図2)。

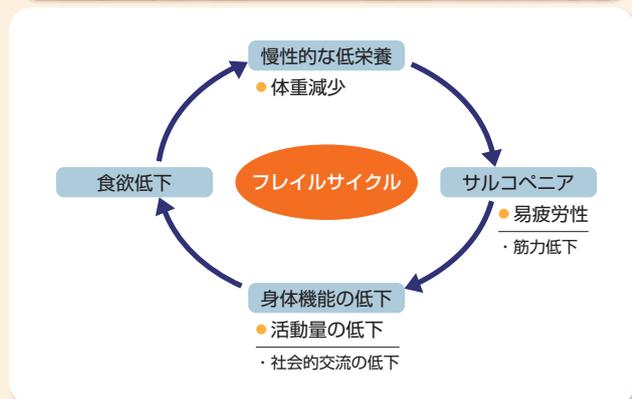
【試験 2】

疲労度の評価に用いられる重り負荷強制水泳試験を実施し、尾部に重りを負荷したマウスが疲弊して一定時間水没するまでの限界水泳時間(LST)を疲労の指標として、人參の抗疲労効果について検討した。

【方法】

6週齢ddY系雄性マウスを用いて、評価前日に、マウスの尾部に荷重として体重の5%±0.4gの重り(鉄線)を固定

図1 フレイルサイクル



し、23℃の水槽に入れ、マウスが疲弊して7秒以上水没するまでのLSTを測定し、水泳時間の平均値を揃えて群分けした。

評価当日の水泳は2時間間隔で2回実施し、人参エキス(1,000mg/kg)を1回目の水泳の1時間後に経口投与した。

【結果】

評価当日の1回目(薬物投与前)のLSTは、評価前日の予備水泳でのLSTと比較して、両群ともわずかに短縮したが、両群間に差は認められなかった(data not shown)。図3に示したように、評価当日の2回目(薬物投与後)のLSTは、Control群では1回目と比較して約65%まで短縮したが、人参エキス群ではほぼ100%と同程度の時間を維持しており、疲労回復度(2回目LST/1回目LST)は、Control群と比較して人参エキス群で有意に高いことから、人参エキスは抗疲労作用を有することが示唆された。

考察とまとめ

人参は、聖武天皇没後に正倉院に収められた薬物の一つで、その薄層クロマトグラフィーは現在の栽培品のそれと完全に一致したことが知られており³⁾、1,200余年の時を

超えて成分やその作用が維持されてきた知名度の高い生薬である。人参に含有されるギンセノイドは、中枢神経興奮作用を有するRg1などのトリオール系と、中枢神経抑制作用を有するRb1などのジオール系が存在することが特徴である。本試験に使用した日局収載の人参は、オタネニンジン(*Panax ginseng*)の主に主根を用いることが規定されており、パナキサジオール系サポニン、パナキサトリオール系サポニン、ギンセノイド類のサポニンなどの成分を含有することが知られている。本試験では、この人参エキス投与により、うつや疲労といった陰性症状に改善が認められた。

その他人参に含有されるサポニンは、認知機能改善作用や骨密度改善作用、動脈硬化改善作用等、幅広く研究が進められている。近年、酸性多糖体やアルギニン誘導体などの非サポニン分画の薬効についても最近報告されてきており⁴⁾、多岐にわたる人参の作用メカニズムについてその解明が待たれる。

人参を配合する処方には、人参養栄湯や補中益気湯などの補剤が挙げられる。方剤中における人参の役割や、配合生薬との相互作用についてはいまだ未知の部分も多く、今後の課題である。最近、臨床試験において人参養栄湯の服用によりアルツハイマー患者の認知機能やうつ症状が改善したことや、非臨床試験において、その作用機序として海馬の神経新生の関与が示唆された^{5, 6)}。うつや疲労はフレイルの病態に関わる症状の一つであることから、人参を配合するこれら補剤がフレイルの治療に対する有望な医薬品となりうるということが示唆された。

【参考文献】

- 1) 安達浩二 ほか: 高麗人参エキスの中枢興奮および抑制作用. 第8回日本補完代替医療学会学術集会 抄録集: 86, 2005
- 2) 森元康夫 ほか: マウス疲労モデルにおけるキノリン酸の関与について—第2報 肉体運動負荷モデルでの検討—. 日本薬学会第129年会要旨集 4: 274, 2009
- 3) 「薬用人参'95」, 熊谷朗 編, 共立出版株式会社
- 4) 『The GINSENGREVIEW』臨時号(No.26), 薬用人参研究会編, 日韓高麗人参株式会社
- 5) Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 16: 85-92, 2016
- 6) 村田健太 ほか: 人参養栄湯のうつ病モデルに対する効果. 第68回日本東洋医学会学術総会講演要旨集: 426, 2017

図2 うつ様症状に対する人参エキスの効果

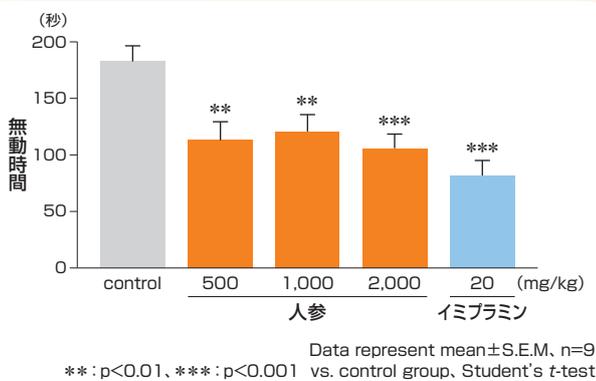
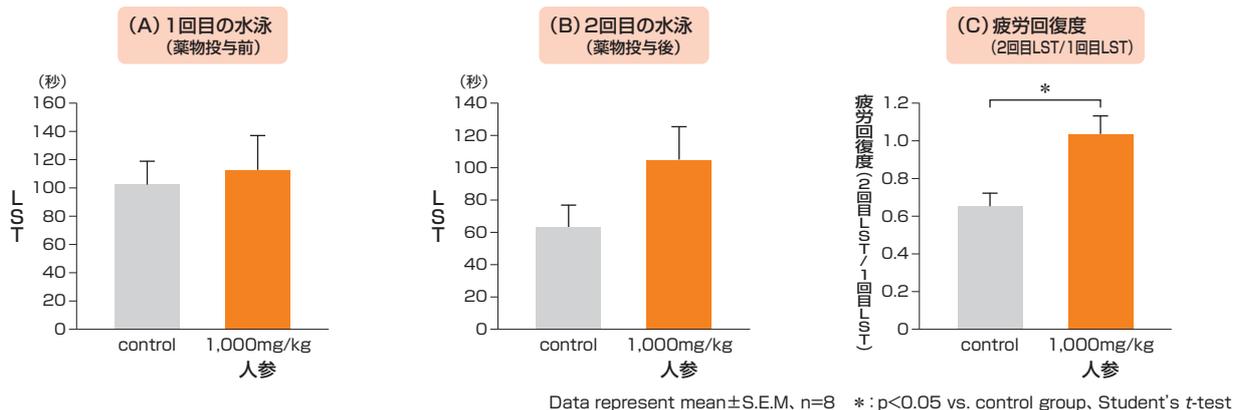


図3 疲労に対する人参エキスの効果



「先進漢方治療センター」の現状とこれから

久留米大学医療センター 副院長/先進漢方治療センター 教授 惠紙 英昭 先生

1987年 久留米大学医学部 卒業、同学 神経精神医学講座 入局
1992年 大牟田市立病院 精神科 部長
2000年 久留米大学医学部 神経精神医学講座 講師
2009年 同 先進漢方医学講座(寄附講座) 准教授、
久留米大学医療センター 先進漢方治療外来 科長
2013年 同 先進漢方医学講座(寄附講座) 教授
2014年 久留米大学医療センター 副院長 先進漢方治療センター
教授(神経精神医学講座兼務)



かつては軍都として栄えた福岡県久留米市は、わが国のゴム加工産業の発祥の地として、さらに現在では人口10万人あたりの医師数が全国トップクラスの「医者のみち」としても知られている。久留米大学医療センターの「先進漢方治療センター」は、西洋医学に加えて漢方の研鑽を積んだ医師が、他診療科とも連携しながら西洋医学的診断を行い、東洋医学的な診断も取り入れた漢方治療を行っている。患者さんの幸せを第一義に診療されつつ、さらに若手医師の育成にも力を注いでおられる先進漢方治療センター 教授の惠紙英昭先生に、センターにおける現在の取り組みとこれからについて伺いました。

“先進漢方治療センター”の発足と現況

かつての陸軍病院を前身とする国立久留米病院は、1994年に久留米大学に移譲され、新たに久留米大学医療センターとして発足しました。開設当初は総合病院としての診療体制を整備していましたが、久留米大学病院(以下、大学病院)との機能分化により、2015年に診療体制が大きく変わり、あわせて「先進漢方治療センター」も開設されました。当院における漢方診療は2009年からすでに始まっていましたが、当時は小児外科主任教授の八木實教授(現、久留米大学病院長)と私を含め4名の体制で、それぞれが大学病院との兼務での診療をしていました。

当センターは他施設とは異なり、名称のとおり“センター化”しているという特徴があります。一般に「漢方外来」というと一人の漢方専門医があらゆる患者さんを診療されます。しかし当センターでは、外来を担当している各医師がそれぞれの専門領域における西洋医学的な診断に基づいて、時には西洋医学的治療を優先したり、漢方医学的診断を行い漢方治療を進めながら西洋医学的治療を組み合わせる、複数の漢方処方を用いるなど、患者さん個々に応じた適切な医療をご提供しています。

現在、当センターでは精神科、内科、産婦人科、皮膚科、泌尿器科、循環器科の専門医で、ほとんどが漢方専門医に認定された医師が診療を行っています。今後さらに、この他の診療科の漢方専門医にも参画していただくことで、より幅広く多くの患者さんを診療できる、特徴あるセンターの構築を目指しています。

当センターにおける漢方治療

当センターでは、各領域でしっかりと研鑽を積まれた専門医であり、漢方専門医に認定された方であることに加え、漢方薬の構成生薬の薬能・薬性をきちんと理解しながら、“既成概念”にとらわれない、自由な発想で治療ができる医師が診療にあたっています。この背景には、山本巖先生の教えにもあるように、各処方薬の構成生薬の薬能・薬性をきちんと理解し、さらに患者さんの病態に応じて服用量の加減や頓用、他剤との併用などを組み合わせることが重要であるという考えがあります。

それを象徴する数字として、当センターで現在(2017年5月)、採用されている漢方薬の品目数は224種類(漢方エキス製剤:206、煎じ薬:18)にもものぼります。なぜ、これだけの数を揃えているかという点、たとえばエキス製剤は同一処方名でもメーカーによって構成生薬の種類(白朮・蒼朮、など)や1日服用量中に含有するエキス量などが異なり、その違いが薬効にも現れるからです。管理が大変と思われるかもしれませんが、患者さんの症状や病態のわずかな変化に応じて適切な製剤を選択することができます。

このように、西洋医学的な専門知識を有する医師の適切な判断と、薬能・薬性を考慮した漢方処方を組み合わせることで、より再現性のある薬物療法が成り立ちますし、その結果は患者さんの治療満足度、ひいては幸せにもつながると思います。

自らが体験した漢方薬の効果

私は医学部卒業後に精神神経科に入局しましたが、将来の精神科医療が大きく変わっていくであろうと考えていたことに加え、“他の医師がやっていないことをやろう”という思いもあって漢方の勉強を始めました。まず、精神神経科のOBで山本巖先生のお弟子さんでもある故 福富稔明先生の漢方勉強会に定期的に参加しました。

さらに、私自身が漢方薬を服用することで、その効果を実感しました。当時の私はいわゆる「フクロウ型」体質だったのですが、福富先生から苓桂朮甘湯の服用を勧められました。早速服用したところ、驚くほど体調が改善したのです。このような自身の“健康体験”で漢方薬の効果を強く実感したこともあり、さらに山本先生の勉強会にも参加するなど引き続き勉強を続けました。

がん患者さんの治療に用いる補剤の使い方

現在は当センターにおいて、精神科領域の患者さんを中心にしながら、がん患者さんなども含めて幅広く診療しています。

がん患者さんの治療において、人参・黄耆の疲労感の改善効果や食欲増進作用を基本に、がん患者さんの病態に応じて主に六君子湯・補中益気湯・十全大補湯・人参養榮湯といった補剤を使い分けています。食欲が低下しているときには六君子湯、食欲不振に加え全身倦怠感が強い場合は補中益気湯、さらに四物湯が必要な血虚の病態であれば十全大補湯を選択しますし、五味子・遠志が配合されている人参養榮湯は精神安定化作用および呼吸器症状の改善効果も期待して処方します。ただし、人参単味では量の加減によって腫瘍増悪作用の可能性を示唆する報告もあるので、駆瘀血剤や慢性炎症の併存を考慮して一貫堂の竜胆瀉肝湯などを併用しています。

がん治療において補剤は有用ですが、その使い方についてはエキス製剤の用法・用量という既成概念にとらわれることなく、たとえば抑うつ気分があれば半夏厚朴湯や茯苓飲合半

図 氷漢方の作り方

● 準備するもの

- 溶解用容器
100mL以上入る蓋付きの耐熱容器
例：ホット用ペットボトル
- 製氷皿(患者が食べやすいサイズ)
- お湯：40mL(ポットのお湯で可)
- 水：60mL

● 作り方

- ① 溶解用容器に漢方薬1包とお湯40mLを入れ、薬がしっかり溶ける(薬の粒が見えなくなる)までよく振る。
- ② ①に水60mLを追加する。
- ③ ②を製氷皿に氷10個前後(食べやすいサイズでよい)になるように均等に流し込み、冷凍庫で凍らせる。

*溶かすときに最初からお湯100mLで溶き、②を省略しても可です。
*お湯を使用するので、やけどには十分注意。

久留米大学病院薬剤師 富田 康裕 先生 作成



夏厚朴湯をベースにしながら、朝はだるいが昼は大丈夫というのであれば朝だけ補中益気湯を服用していただく、また朝に食欲がないならば朝のみに六君子湯を服用していただくというように、患者さんの状態に応じた自由な発想での処方が良いと考えています。もちろん、各処方の構成生薬の薬能・薬性をきちんと理解した上で、患者さんの病態にあった組み合わせが必要であることは言うまでもありません。

漢方薬には用量依存性があります。たとえば7.5g/分2の製剤は同量の分3製剤に比べ1回の服用量が多いので、服用後の立ち上がりを感じます。また、用法・用量どおりの処方では十分な効果が得られずに漢方の効果を実感できないという先生の声をお聞きすることがありますが、その処方でも多少の反応があるなら、たとえば1回1包、1日3回服用を、朝2包・夕1包というように、効かせたい時間に多く服用するというような服用量の加減も有用な場合があります。

漢方薬の服用方法の工夫もしています。その一例で、がん患者さんは抗がん剤やオピオイドを処方された際に食欲低下、嘔気・嘔吐を呈する場合がありますが、そのような患者さんには「氷六君子湯」を服用していただきます(図)。この方法によって、水分補給と六君子湯を服用できるというメリットがあります。また、施設によっては吐き気に五苓散、最近では口内炎に半夏瀉心湯を凍らせる治療も行われています。

漢方のすそ野を広げる

漢方専門医を目指す専攻医や前期臨床研修医が陪席して研修をしています。また医学生自主学习や漢方サークルのサポートも行っています。本学で研鑽を積んでいる若手医師には診療科の垣根を越えて漢方の勉強していただき、それぞれの専門領域において漢方を有効活用していただきたいと思っています。また、ある程度西洋医学的な研鑽を積まれた医師には、漢方の薬能・薬性のわかりやすい理解の仕方と使い方をお伝えし、各領域において漢方治療を組み入れていただくことで、患者さんの幸せにつながることを期待しています。

当センターが、より多くの先生に参画していただくことで発展することはもちろん、漢方に興味を持った若手医師を一人でも多く育てることで、漢方のすそ野が自然と広がることを願っています。

対象：医療従事者
参加費無料



第1回 フレイル漢方薬理研究会 学術集会

健康長寿と人参養栄湯

フレイルは、さまざまな疾患や症状を伴うことから、多成分の漢方薬、なかでも「人参養栄湯」に期待が寄せられています。この度、第1回の学術集会を開催する運びとなりました。皆様のご参加を心よりお待ちしております。

フレイル漢方薬理研究会 代表世話人 乾 明夫

大阪会場

2017 **7/29** (SAT)

14:00 ~ 17:30

会場：ザ・リッツ・カールトン大阪

大阪府大阪市北区梅田2-5-25

※講演終了後、情報交換会を予定しております。

東京会場

2017 **9/2** (SAT)

14:00 ~ 17:30

会場：東京マリオットホテル

東京都品川区北品川4-7-36

※講演終了後、情報交換会を予定しております。

フレイル漢方薬理研究会とは

鹿児島大学の乾明夫教授を代表世話人とし、2016年11月に発足。先端的研究を一般臨床に普遍化し、人参養栄湯のフレイル病態への応用を進め、以って漢方製剤を用いた高齢者医療の更なる発展に寄与することを目的とする。

フレイル漢方薬理研究会代表世話人

乾 明夫 先生（鹿児島大学）

フレイル漢方薬理研究会世話人

武田 宏司 先生（北海道大学）

寺山 靖夫 先生（岩手医科大学）

矢田 俊彦 先生（自治医科大学）

上園 保仁 先生（国立がん研究センター研究所）

相良 博典 先生（昭和大学）

櫻井 孝 先生（国立長寿医療研究センター）

大澤 匡弘 先生（名古屋市立大学）

丸中 良典 先生（京都府立医科大学）

加島 雅之 先生（熊本赤十字病院）

森永 明倫 先生（鹿児島大学）

高橋 隆二 先生（クラシエ製薬株式会社）

フレイル漢方薬理研究会

問い合わせ先 フレイル漢方薬理研究会 学術集会 共催事務局
クラシエ薬品株式会社

TEL: 03-5446-3352

共催：フレイル漢方薬理研究会 / クラシエ薬品株式会社