

特別企画

フレイルに対する 人參養栄湯の臨床検討

A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty

漢方臨床レポート

- ▶ 【文献レビュー】
慢性リンパ浮腫に対する柴苓湯の有用性
- ▶ アトピー性皮膚炎治療に対する白虎加人參湯の有用性の検討
- ▶ 多愁訴を伴う患者への加味逍遙散の不安に対する効果
- ▶ 漢方を用いた体重減少治療に対する栄養学的検討
～フレイルとエネルギー代謝の視点
- ▶ プラセンタと漢方薬が奏効した精神科の症例

CONTENTS

▶ 編集部企画 — 研究会レポート —

第2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 — 人参養栄湯が選ばれる理由 — … 3

▶ 特別企画

フレイルに対する人参養栄湯の臨床検討

A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty … 4

医療法人 向坂医院

向坂 直哉

医療法人 三谷ファミリークリニック 三谷 和男

センブククリニック

千福 貞博

いまい医院

今井 環

タケモトクリニック

竹本 喜典

しもむら内科クリニック

下村 裕章

大阪医科大学 健康科学クリニック 後山 尚久

▶ 漢方薬理・最前線

八味地黄丸 [2] … 9

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

【文献レビュー】

慢性リンパ浮腫に対する柴苓湯の有用性 … 12

横須賀市立市民病院 形成外科 吉田 優

アトピー性皮膚炎治療に対する 白虎加人参湯の有用性の検討 … 14

わだばやし皮膚科 和田林 幹央

多愁訴を伴う患者への加味逍遙散の 不安に対する効果 … 16

医療法人社団頭鐘会 神戸百年記念病院 和漢診療科 堀江 延和

漢方を用いた体重減少治療に対する栄養学的検討 ～フレイルとエネルギー代謝の視点 … 19

まつい栄養&認知症クリニック 松井 豊、松井 育子

プラセンタと漢方薬が奏効した精神科の症例 … 22

ゆうメンタルクリニック 柳 受良

▶ BASIC RESEARCH

抑肝散加陳皮半夏の攻撃行動に対する基礎的検討 … 24

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 瀬島 健裕、藤田 日奈、韓 立坤

▶ 当院における漢方診療の実際

漢方は総合診療医に不可欠な治療手段 … 26

福岡大学病院 総合診療部 東洋医学診療部 教授 鍋島 茂樹

第2回 フレイル漢方薬理研究会学術集会 健康長寿と人參養栄湯 — 人參養栄湯が選ばれる理由 —

名古屋会場 2018年8月4日(土) 14:00~17:30
ヒルトン名古屋 5階「金扇の間」

横浜会場 2018年9月1日(土) 14:00~17:30
横浜ベイシェラトンホテル&タワーズ 5階「日輪」

第2回フレイル漢方薬理研究会学術集会(共催 フレイル漢方薬理研究会・クラシエ薬品株式会社)が名古屋と横浜で開催された。

今回は、「健康長寿と人參養栄湯—人參養栄湯が選ばれる理由—」をテーマに、6人の演者が講演された。両会場とも土曜日の午後、3時間半にわたる講演会にも関わらずフロアは常時ほぼ満席であり、講演ごとにフロアからの熱心な質疑応答が繰り広げられた。

基調講演Ⅰ(基礎研究)の第3演題では、人參養栄湯は糖尿病で引き起こされた間質液pH低下を改善しインスリン抵抗性の改善に働くなど、糖尿病の臨床に直接かわる興味深い知見が示された。この内容については近く本誌にてインタビューによる解説記事を掲載する予定である。

基調講演Ⅱ(臨床研究)では、COPDとめまい・平衡障害の治療における人參養栄湯の可能性を示唆する最新の報告があり、高齢者医療において大きな課題となりつつあるフレイルに対して人參養栄湯を使用することの意義が示された。

第3回学術集会は2019年に東京と福岡の2会場で開催される予定である。本研究会の今後の活動に注目したい。



特別講演：鹿児島大学 乾 明夫 先生

PROGRAM

基調講演Ⅰ フレイルに対する人參養栄湯の作用機序

- | | | |
|------------------------------|-------------|----------|
| 1. クロトーマウスの老化表現型に対する人參養栄湯の影響 | クラシエ製薬株式会社 | 高橋 隆二 先生 |
| 2. Sirtuinに対する人參養栄湯の影響 | 北海道大学 | 武田 宏司 先生 |
| 3. 人參養栄湯の糖尿病・インスリン抵抗性への影響 | 一財) 京都工場保健会 | 丸中 良典 先生 |

基調講演Ⅱ フレイルに対する人參養栄湯の臨床報告

- | | | |
|--------------------------------|--------------|----------|
| 1. めまい、平衡障害患者のフレイルに対する人參養栄湯の影響 | 横浜市立みなと赤十字病院 | 新井 基洋 先生 |
| 2. COPD患者のフレイル症状に対する人參養栄湯の臨床報告 | 昭和大学 | 相良 博典 先生 |

特別講演

フレイルと人參養栄湯 —最近の基礎・臨床研究を中心に—

鹿児島大学

乾 明夫 先生

フレイルに対する 人參養栄湯の臨床検討

A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty

原著 Sakisaka N, et al.: Front. Nutr., 24 Sept 2018 doi: 10.3389/fnut.2018.00073

医療法人 向坂医院 (大阪府)

医療法人 三谷ファミリークリニック (大阪府)

センブククリニック (大阪府)

いまい医院 (大阪府)

タケモトクリニック (奈良県)

しもむら内科クリニック (大阪府)

大阪医科大学 健康科学クリニック (大阪府)

向坂 直哉

三谷 和男

千福 貞博

今井 環

竹本 喜典

下村 裕章

後山 尚久

(本稿は、Frontiers in Nutrition (2018年9月24日publish) に掲載された論文を、筆頭著者の向坂直哉先生ならびに共著の諸先生のご配慮をいただき、掲載いたします。)

Abstract

Frailty in older people is strongly associated with poor nutrition, which is particularly important in the present-day superaging society. This study initially investigated a number of cases of frailty where there was a speedy recovery after administration of a dual deficiency of qi and blood preparation, ninjin'yoeito (NYT), formulated for frail patients who suffer from kiketuryokyo status. Based on these observations, a more extensive investigation involving a greater number of cases was completed. The findings of the effects of NYT on frailty are reported here.

はじめに

日本では急速に高齢化が進んでおり、超高齢社会における栄養の問題として「低栄養」「栄養欠乏」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⁾。このような課題を解決するために、厚生労働省は2018年度から「フレイル」対策を全国展開することを発表した²⁾。

高齢者医療や介護に従事する者は、フレイルと健常状態が双方向に移行しうるものであることを理解し、必要に応じて適切な介入をするべきである。フレイルに対する栄養療法としては、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³⁾。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レベルの負荷をともなう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⁴⁾。一方、フレイルやサルコペニアに対する薬物療法に関する研究は少ない。

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栄湯を投与し、速やかにフレイルから健常状態へと回復することができた症例を複数経験した⁵⁾。これらの経験をもとに、フレイルに対する人參養栄湯の効果についてコホート研究をおこなったので報告する。

対 象

2016年4月から2018年3月の間に当研究に参加している医療機関6施設を受診した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)BMI 25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、コントロール群として背景をマッチングさせた症例を設定した。

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

表 Patient background.

	Ninjin'yoeito Group (n=64)	Control group (n=49)	p-value
Age, years	78.5±6.5	76.0±6.3	*
Sex [Male/Female]	18/46	17/32	n.s.
Height, cm	153.1±9.1	156.3±8.2	n.s.
Right-hand grip strength, kg	18.0±5.7	22.1±7.2	**
Left-hand grip strength, kg	16.9±5.9	21.5±7.5	**
Weight, kg	50.7±9.7	53.7±8.8	n.s.
BMI, kg/m ²	21.5±2.9	22.0±2.8	n.s.
Body fat percentage, %	26.8±9.4	25.3±9.2	n.s.
Muscle mass, kg	34.1±7.1	37.9±6.5	*
Muscle quality score, points	41.8±17.0	42.6±16.0	n.s.
Estimated bone mass, kg	2.0±0.5	2.2±0.4	*
Body age, years	69.7±7.5	66.1±8.1	*
Thigh circumference, cm	42.5±5.7	42.1±4.9	n.s.
Lean body mass, kg	36.8±6.4	40.2±7.1	*

The comparisons between groups for variables, other than sex, were carried out using Welch's t-test. The comparison between groups for sex was carried out using the chi-square test. Both sides were tested at $p < 0.05$ (*), $p < 0.01$ (**).

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(*)、大腿周囲長について0, 8, 16, 24週目に測定した。なお、*を付した項目の測定には(株)タニタ社製(東京、日本)の体組成計RD-903またはRD-501を用いた。

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

なお、この臨床研究は弁護士や第三者を交えた倫理委員会の審査を通過している(医療法人向坂医院倫理委員会、承認番号：160201)。

結 果

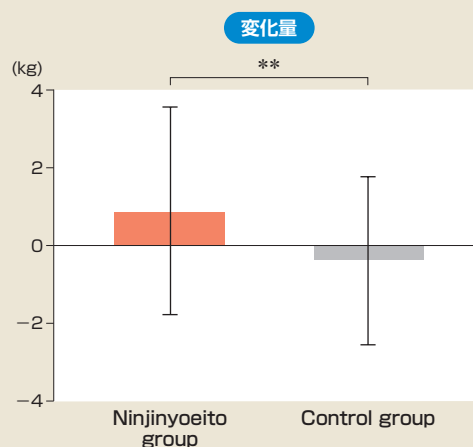
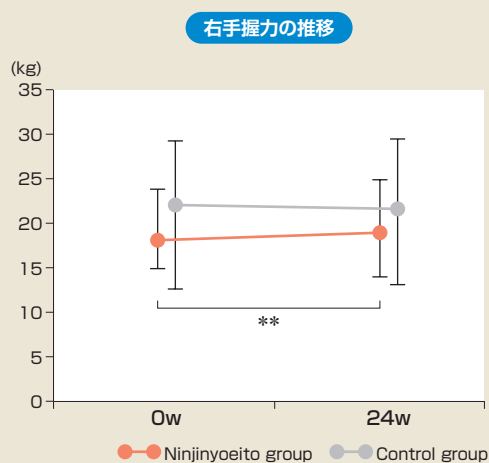
人參養榮湯群：64症例(男/女=18/46)、平均年齢78.5±6.5歳。

コントロール群：49症例(男/女=17/32)、平均年齢76.0±6.3歳(表)。

1. 握力

右手握力は人參養榮湯群で有意に改善した($p < 0.01$)。コントロール群では変化はなかった。投与前後の変化量について両群間の比較では人參養榮湯群が有意に改善した($p < 0.01$) 図1。

図1 Change in right-hand grip strength between both groups.



* : $p < 0.05$; Paired t-test in each group, ** : $p < 0.01$; Welch's t test, control group vs Ninjinyoeito group, mean ± SD.

フレイルに対する人參養榮湯の臨床検討

A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty

左手握力は人參養榮湯群で有意に改善した ($p < 0.01$)。コントロール群では有意に悪化した ($p < 0.05$)。投与前後の変化量について両群間の比較では人參養榮湯群が有意に改善した ($p < 0.001$) 図2。

2. 体重・BMI

人參養榮湯群、コントロール群ともに変化はなかった (data not shown)。

図2 Change in left-hand grip strength between both groups.

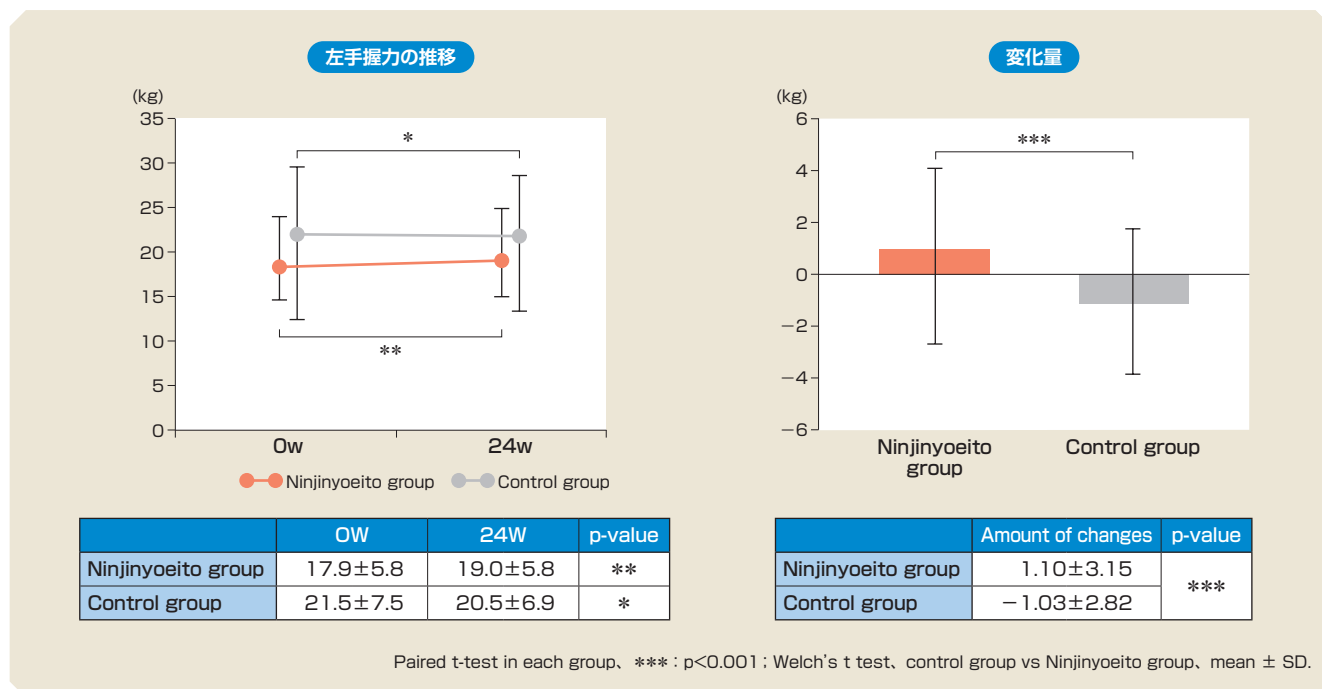
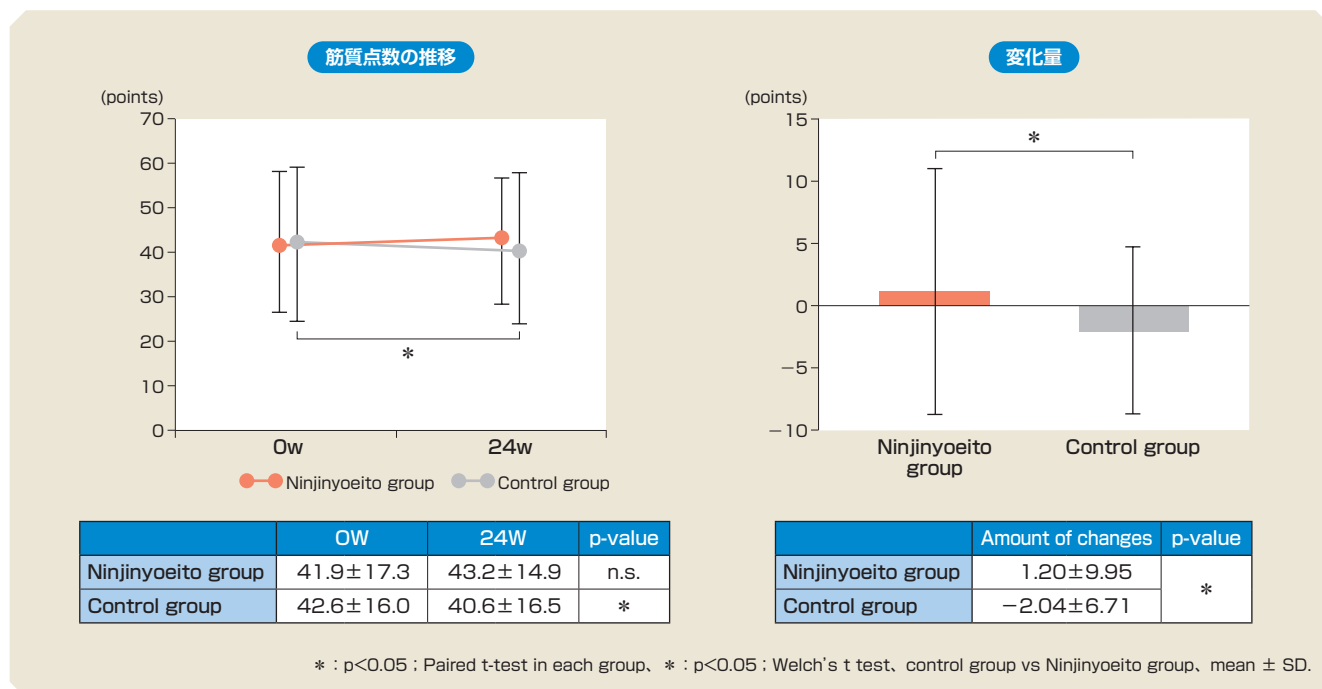


図3 Change in the muscle quality score between both groups.



3. 筋肉量

人參養榮湯群では変化がなかったが、コントロール群では有意に悪化した ($p < 0.05$)。投与前後の変化量について両群間の比較では差はなかった (data not shown)。

4. 体脂肪率

人參養榮湯群、コントロール群ともに変化はなかった (data not shown)。

5. 除脂肪体重

人參養榮湯群、コントロール群ともに変化はなかった (data not shown)。

6. 筋質点数

人參養榮湯群では変化がみられなかったが、コントロール群では有意に悪化した ($p < 0.05$)。投与前後の変化量について両群間の比較では有意な差が認められた ($p < 0.05$)

図3。

7. 推定骨量

人參養榮湯群、コントロール群ともに変化はなかった (data not shown)。

8. 体内年齢

人參養榮湯群では変化はなかった。コントロール群では有意に悪化した ($p < 0.05$)。投与前後の変化量について両群間の比較では差はなかった (data not shown)。

9. 大腿周囲長

人參養榮湯群、コントロール群ともに変化はなかった (data not shown)。

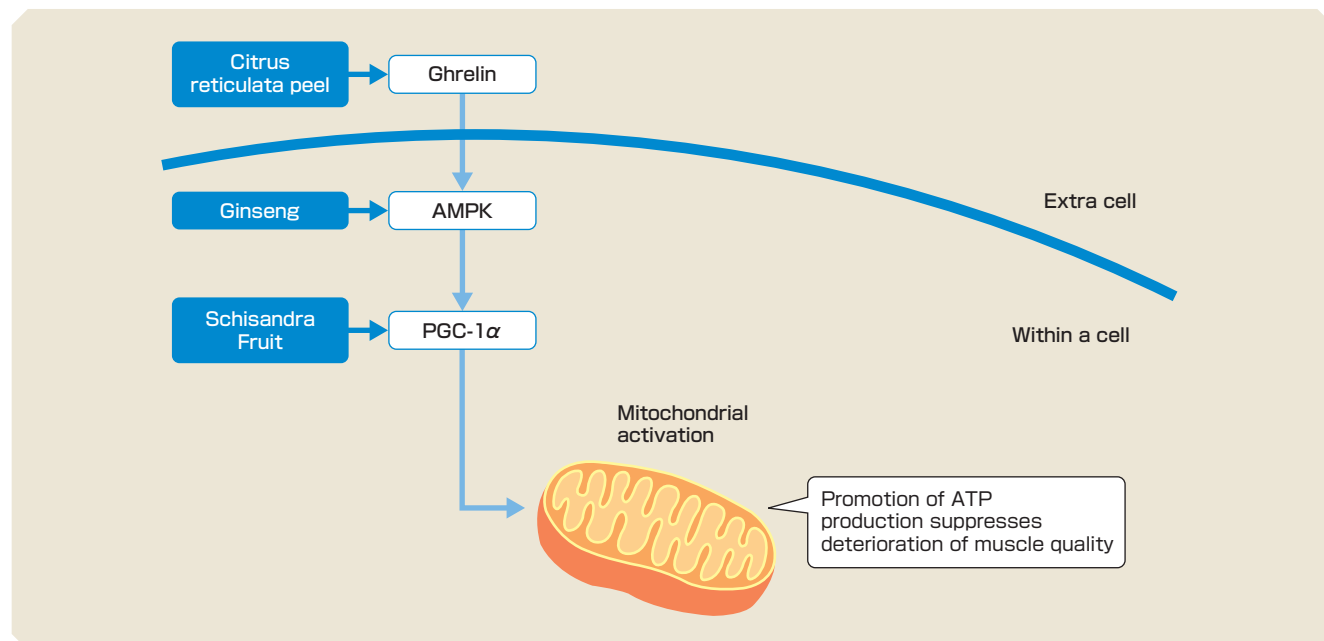
考 察

フレイルはADLを著しく低下させる⁶⁾のみならず、要介護者数の増加をもたらし⁷⁾、家族や社会にとって大きな負担となる。そのため、個人的問題としてのみ処理するのではなく、社会的問題として扱うべきである。

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⁸⁾。身体的フレイルは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 (MCI) 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ものではなく、互いに影響しあっていること、可逆的であることが重要な点である。フレイルの患者を診る機会が多い医療従事者および介護従事者は、フレイルを的確に評価し、食事や運動の指導を行いつつ、必要に応じて投薬治療をおこなうことで健常状態への復帰を手助けすべきである。

筆者は日常的にフレイルの患者を多く診るうちに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

図4 Estimated mechanism of the action of Ninjin'yoeito against muscle weakness.



フレイルに対する人參養栄湯の臨床検討

A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty

的な気血双補剤である人參養栄湯を投与したところ、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期待できる結果となった⁵⁾。この経験を元にこのコホート研究を実施するに至り、結果、人參養栄湯を投与することにより左右の握力が有意に改善すること、筋質点数を維持できることが分かった。

人參養栄湯が筋肉に与える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⁹⁾、人參はAMPK活性化¹⁰⁾、五味子は骨格筋のPGC-1 α 発現誘導¹¹⁾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図4。これらの生薬をあわせもつ人參養栄湯は、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。

結 論

今回の100症例を超えるコホート研究より、人參養栄湯は両方の握力を向上させること、筋質を維持する作用があることが証明された。気血双補剤である人參養栄湯は、フレイルの中心的病態である身体的フレイルに対して有効である。

〔References〕

- 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) Ministry of Health, Labour and Welfare: Annual Health, Labour and Welfare Report 2016
- 3) 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
- 4) 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 randomized study. Br J Nutr 89: 731-739, 2003
- 5) N. Sakisaka: Frailty and ninjin'yoeito. phil kampo 64: 17-19, 2017
- 6) S. Murata H. Otao, J. Murata, J. Horie: Relationship between the 10-second Chair-Stand Test for the Frail Elderly (Frail CS-10) and Activities of Daily Living (ADL). Rigakuryoho Kagaku 26: 101-104, 2011
- 7) K. Kanzaki: "Frailty and Geriatric syndrome". Frailty The most important task and prevention strategy in super aging society. Ishiyaku Publishers, Inc., First Edition: 23-30, 2014
- 8) H. Arai: Implication of frailty in elderly care. Japanese Journal of Geriatrics. 51: 497-501, 2014
- 9) K. Takeda: Rikkunshito increases acyl ghrelin secretion by 5-HT₂ receptor antagonism and improves anorexia caused by cisplatin. Recent progress of kampo medicine in obstetrics and gynecology. 25: 19-26, 2008
- 10) Park MW, et al.: 20 (S) -ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. Biol Pharm Bull 31: 748-751, 2008
- 11) 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

著者紹介

医療法人 向坂医院 院長 向坂 直哉 先生

ご 略 歴

2000年	大阪医科大学 医学部 卒業
2000年～2005年	大阪大学大学院 (分子制御内科) 研究生 大阪大学医学部附属病院、市立豊中病院 (研修医長)、 国家公務員共済組合連合会大手前病院、医誠会グループ、 大阪医科大学 (健康科学クリニック診療部門長 兼 寄附講座講師) を経て、 医療法人向坂医院 副院長
2013年1月	同 院長
2015年1月	



八味地黄丸 2

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

糖尿病性腎症モデル

Nakagawaら¹⁾は、ラットにストレプトゾトシン(STZ)を腹腔内投与し、その後、医療用八味地黄丸エキス(以下HJGとする)製剤(ヒト常用量の約1倍量)を連日経口投与しながら5週間飼育し、屠殺した。正常群と比較してSTZを投与した対照群では、有意な血糖値、血中糖化タンパク質濃度、血中トリグリセリド(TG)濃度、尿タンパク量、腎臓重量、腎臓中終末糖化産物(AGEs)とソルビトールの量の高値を示したが、HJG群ではそれぞれ有意な抑制がみられた。

彰ら²⁾は、ラットにSTZを静脈内投与し、HJG(ヒト常用量の約10倍量)を混餌投与しながら4または16週間飼育した。16週後の空腹時血糖値、クレアチニークリアランス(Ccr)、腎組織評価における糸球体面積、ボウマン嚢面積、ボウマン嚢に占める糸球体面積比は、それぞれ正常群と比較して対照群で有意に増加し、体重は有意に低下したが、HJG群ではそれぞれ有意に回復していた。尿中アルブミン排泄量は、4週、16週時ともに、正常群と比較して対照群で有意に増加し、尿中NO代謝物排泄量は有意に低下したが、HJG群ではそれぞれ有意な回復がみられた。

Yokozawaら³⁾は、ラットの左腎の半分を摘出し、その7日後に右腎を全摘、その後STZを腹腔内投与し、数日後からHJG(ヒト常用量の0.5、1、3倍量)を連日経口投与、3週間毎に採血しながら15週間飼育し、その後屠殺した。sham群と比較して対照群では、実験開始直後から血糖値と尿タンパク量の有意な高値と、Ccrの有意な低値を示したが、血糖値は6週からHJG高用量群で、9週から中用量群で、12週から全用量群で用量依存的に有意な改善が、尿タンパク量は3週から15週まで全用量群で、Ccrは12週から15週まで全用量群で、用量依存的に有意な改善が認められた。15週時の血清中糖化タンパク質、尿素窒素(BUN)、TG、総コレステロール濃度、マロンジアルデヒド(MDA)濃度と、腎組織中AGEs、ソルビトール量、MDA量は、正常群と比較して対照群で有意な高値を、血清アルブミン濃度は有意な低値を示したが、血清アルブミンとMDAの各濃度は高用量群でのみ、総コレステロール濃度は低用量と高用量群で、腎組織中AGEs量は中用量群から、それ以外の項目は全用量群で有意な改善が認められた。腎臓の組織評価では、糸球体硬化、尿細管間質、糸球

体メサンギウム領域拡大は低用量投与群から、腎動脈硬化は中用量群から、HJG群において有意な改善が認められた。

Yamabeら^{4, 5)}は、2型糖尿病自然発症Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF)ラットに、HJG(ヒト常用量の0.5、1、3倍量)を連日経口投与、8週間毎に採血しながら32週間飼育し、その後屠殺した。正常群であるLong-Evans Tokushima Otsuka (LETO)ラットと比較して、対照群では実験開始直後から有意に高い血糖値と尿タンパク量を示していたが、HJG群では、尿タンパク量は低用量群で8週後から、血糖値は16週後から高用量群で、24週後では全用量投与群で、用量依存的に有意な抑制がみられた。Ccrは、正常群と比較して対照群の32週後で有意な低値を示し、HJG群では低用量群から用量依存的に有意な改善がみられた。屠殺時の腎臓重量は、正常群と比較して対照群で有意な高値を示し、HJG中用量群でさらに有意な高値を示した。腎組織中の糖化タンパク質、AGEs、過酸化脂質量、トランスフォーミング増殖因子(TGF)- β_1 、フィブロネクチン、誘導型一酸化窒素合成酵素(iNOS)、2型シクロオキシゲナーゼ(COX-2)、リン酸化I κ B発現量、脾臓におけるTGF- β_1 、フィブロネクチンの発現量は、正常群と比較して対照群で有意な高値を示し、HJG群では腎臓のiNOS、COX-2、リン酸化I κ B発現量、脾臓のTGF- β_1 、フィブロネクチン発現量が中用量群から、それ以外はそれぞれ低用量群から用量依存的に有意な改善がみられた。脾臓の重量は、正常群と比較して対照群で有意な低値を示し、HJG高用量群で有意な回復がみられた。脾臓におけるiNOS発現量は、正常群と対照群で差はみられなかったが、HJG中および高用量群で用量依存的で有意な低値を示した。

以上のことから、八味地黄丸は1型、2型糖尿病ともに有効性を示し、腎障害を予防する作用があることが示された。

低温ストレスによる尿閉モデル

Imamuraら⁶⁾は、ラットに、多糖類を除去した八味地黄丸熱水抽出エキス(100mg/kg/日、ヒトでの投与量との換算値は不明)を7日間連続経口投与したところ、対照群と比較して八味地黄丸投与群において皮膚温の有意な高値を認めた。その後ラットの膀胱にカテーテルを設置し、4℃環境に40分間静置したところ、正常群と比較して低温

環境にさらした対照群で、有意な排尿間隔と膀胱容量の低値が認められたが、それらは八味地黄丸投与群において有意に回復していた。また、八味地黄丸投与群において膀胱内の有意な最大排尿圧の低値が認められた。さらにその後、後肢皮膚を剥離し、免疫染色により一過性受容器電位チャンネル(TRP)サブファミリーM8の皮下における発現量を評価したところ、対照群と比較して八味地黄丸投与群で有意な低値が認められ、それはmRNA発現量とも相関していた。以上のことから、八味地黄丸は低温に対する抵抗力を持たせることにより、尿閉に対する改善作用を示すことが推測された。

シクロホスファミドによる過活動膀胱モデル

Leeら⁷⁾は、ラットにシクロホスファミドを腹腔内投与し、八味地黄丸エキス製剤(90mg/kg/日、台湾の製剤で、台湾でのヒト常用量とほぼ同じ)を翌日から5日間連続して強制経口投与した。5日目の24時間の排尿回数は、正常群と比較してシクロホスファミドを投与した対照群で有意に増加し、膀胱の収縮間隔は有意に低下したが、八味地黄丸投与群ではそれぞれ有意な回復がみられた。その後膀胱を摘出し、その重量は正常群と比較して対照群で有意に高値であったが、八味地黄丸投与群では有意な抑制がみられた。膀胱粘膜におけるプリン受容体ファミリーP2X2とP2X3、膀胱粘膜と平滑筋におけるムスカリン性ACh受容体2、3のタンパク発現量は、正常群と比較して対照群で有意に高値であったが、八味地黄丸投与群では有意な抑制がみられた。同様の処置をした5日目の別のラットに、酸性ATP水溶液を1.5時間点滴したところ、正常群と対照群との間で膀胱の収縮間隔に差は認められなかったが、対照群と比較して八味地黄丸投与群で有意な収縮間隔の低値がみられた。正常群と比較して、シクロホスファミドを投与せずに八味地黄丸を投与した群でも、有意な収縮間隔の低値がみられた。ATP処理したラットから採取した膀胱粘膜でのTRPV1、P2X2、P2X3発現量は、正常群と比較して対照群で有意な亢進がみられたが、八味地黄丸投与群では有意に抑制されていた。以上のことから、八味地黄丸は膀胱粘膜のP2X受容体、ムスカリン性ACh受容体の過剰発現を抑制することにより、過活動膀胱を改善することが推測された。

腎不全モデル

Yamabeら⁸⁾は、ラットの左腎の半分を摘出し、その10～14日後に右腎を全摘する3/4腎摘モデルを作り、数日後からHJG(ヒト常用量の0.5、1、3倍量)を連日経口投与、3週間毎に採血しながら15週間飼育し、その後屠殺した。血中BUNはsham群と比較して対照群では手術直後から有

意な高値を示したが、HJG投与群では高用量群で6週目から、中、低用量群では15週目で有意な抑制がみられた。屠殺時の腎臓の重量と腎組織評価での糸球体硬化率、間質の線維化、間質性炎症スコア、尿タンパクとメチルグアニジンの各濃度、血清Cr濃度は、sham群と比較して対照群で有意な高値を、Ccr、血清総タンパク質とアルブミン各濃度、腎組織ホモジネートのスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)活性は有意な低値を示したが、HJG投与群では血清総タンパク濃度が高用量群のみで、尿中タンパク質濃度、血清アルブミン濃度と腎SOD活性は中用量群から、それ以外の項目はすべて低用量群から、それぞれ用量依存的に有意な改善を示した。腎ホモジネートのグルタチオンペルオキシダーゼ活性は、sham群と比較して対照群で有意な高値を示し、HJG中用量群でさらに有意な高値を示した。

Parkら⁹⁾は、ラットの左腎の3分の2を摘出し、その12～14日後に右腎を全摘する5/6腎摘モデルを作り、生葉から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約3倍量)を連日経口投与しながら10週間飼育し、その後屠殺した。腎臓重量、BUN、血清中Cr、TG、非エステル化脂肪酸、総コレステロール、HDLコレステロール、LDL/VLDLコレステロール、の各濃度、尿タンパク量、腎臓中のTGと総コレステロール、核内因子(NF)- κ Bp65、COX-2のタンパク発現量は、Sham群と比較して対照群で有意に増加し、腎臓でのペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR)- α 、脂質合成転写因子(SREBP)-1、-2、SOD活性、還元型グルタチオン(GSH)量とGSH量/酸化型グルタチオン(GSSG)量比、酸化ストレス応答転写因子Nrf2タンパク発現量は有意に低下していたが、八味地黄丸エキス投与群ではそれぞれ有意な改善がみられた。腎組織観察でも八味地黄丸投与群で尿細管損傷の改善がみられた。

以上のことから、八味地黄丸には脂質代謝異常の改善と抗酸化作用により、腎保護作用を示すことが推測された。

記憶障害モデル

Hirokawaら¹⁰⁾は、ラットにHJG製剤(ヒト常用量の0.7および3倍量)を経口投与、その30分後にスコポリaminを腹腔内投与し、さらにその30分後に放射状迷路行動(8本のアームの先端に報酬となる餌を置き、食事制限によって空腹となったマウスに迷路内で餌を探索させる)を評価したところ、正常群と比較してスコポリaminを投与した対照群で有意な空間記憶障害が観察されたが、HJG群では両群とも有意な改善作用が確認された。また脳前頭皮質中のACh量は、正常群と比較してスコポリaminを投与した対照群で有意な低値であったが、高用量群で有意な回復が認められた。次に、正常ラットにHJG製剤(同0.7および3倍量)を7日間連続経口投与し、屠殺したときのラット脳前頭皮質中のACh量は、対照群と比較してHJG投与群では両群と

も有意に増加していた。HJG(同0.7および3倍量倍量)を正常ラットに単回投与して1時間後の脳前頭皮質中コリンアセチルトランスフェラーゼ(CAT)活性は、対照群と比較して高用量群で有意な高値を、視床下部のAchエステラーゼの活性は対照群と比較して低用量群で有意な高値を認めた。以上のことから、八味地黄丸は中枢コリン作動性神経系を介して記憶改善作用を示すことが推測された。

無重力負荷モデル

Songら^{11, 12)}は、マウスにHJG(ヒト常用量の約13倍)を飲水として2日間投与後、7mLの生理食塩水を腹腔内投与し、10秒間の無重力環境にさらした。その後、絶水、絶

食下で体重を測定しながら飼育し、24時間後にマウスを屠殺した。対照群での体重減少曲線に対しHJG群では、無重力環境負荷1～5時間後の体重減少の有意な抑制、尿量と24時間後の血漿中抗利尿ホルモン濃度、脾臓における熱ショックタンパク(HSP)-70発現量の有意な低値が認められた。以上の変化は、無重力環境を負荷しなかったマウスでは認められなかった。次に、マウスにHJGを飲水として3日間投与後10秒間の無重力環境にさらし、その24時間後に採血した。対照群と比較してHJG群では、血中Ca濃度、P濃度の高値、血中Ca/P濃度比の低値がみられた。

以上のことから、八味地黄丸は無重力環境での水分代謝、骨代謝異常に対する保護作用を持つ可能性が示唆された。

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)
糖尿病性腎症モデル	Nakagawaら ¹⁾	Wistarラット(♂) (160～170g, n = 8)	HJG 0.15g/kg/日 経口投与(5週間)	血糖値、糖化タンパク、TG、尿タンパク、腎臓重量、腎AGEs、ソルビトール(↓)
	彰ら ²⁾	SDラット(♂) (8週齢, n = 5)	HJG 0.8%混餌投与 (4, 16週間)	Ccr, 糸球体面積、ポウマン嚢面積、糸球体/ポウマン嚢面積比、空腹時血糖値、尿中アルブミン(↓) 尿中NOx(↑)
	Yokozawaら ³⁾	Wistarラット(♂) (5週齢, n = 8)	HJG 0.05, 0.1, 0.2g/kg/日 経口投与(15週間)	血糖値、尿タンパク、糖化タンパク質、BUN、TG、総コレステロール、AGEs、ソルビトール、MDA(↓) Ccr、血清アルブミン(↑) 腎組織評価(↓)
	Yamabeら ^{4, 5)}	OLETFマウス(♂) (22週齢, n = 10)	HJG 0.05, 0.1, 0.2g/kg/日 経口投与(8～32週間)	腎糖化タンパク質、AGEs、過酸化脂質、iNOS、COX-2、リン酸化IκB(↓) 腎・脾臓TGF-β ₁ 、フィブロネクチン(↓) 脾臓重量(↑)
低温ストレスによる尿閉モデル	Imamuraら ⁶⁾	SDラット(♀) (10週齢, n = 12)	多糖類除去した熱水抽出エキス0.1g/kg/日 経口投与(7日間)	皮膚温、排尿間隔、膀胱容量(↑) 最大排尿圧、TRPM8発現量(↓)
CPAによる過活動膀胱モデル	Leeら ⁷⁾	Wistarラット(♂) (220～300g, n = 8)	台湾の製剤0.09g/kg/日 経口投与(5日間)	排尿回数、膀胱重量の改善 膀胱粘膜のP2X2、P2X3、M2、M3、TRPV1受容体タンパク発現量(↓) 膀胱収縮間隔(↓)
腎不全モデル	Yamabeら ⁸⁾	Wistarラット(♂) (120～130g, n = 7)	HJG 0.05, 0.1, 0.2g/kg/日 経口投与(15週間)	血中BUN(↓) TP(↑) 腎臓重量、腎組織評価、尿中タンパク質、メチルグアニジン、Ccr、血清Cr、TP、Alb、腎組織SOD活性いずれも改善 グルタチオンペルオキシダーゼ(↑)
	Parkら ⁹⁾	Wistarラット(♂) (200g, n数不明)	生薬から調整したエキス0.15g/kg/日 経口投与(10週間)	血清中脂質濃度、尿細管損傷の改善 腎臓中NF-κBp65、COX-2タンパク発現量(↓) PPAR-α、SREBP-1、2、SOD活性、GSH量、GSH/GSSG比、Nrf2タンパク発現量(↑)
記憶障害モデル	Hirokawaら ¹⁰⁾	Wistarラット(♂) (7～8週齢, n = 5～22)	HJG 0.1, 0.5g/kg/日 経口投与(単回、7日間)	単回投与：空間記憶障害改善 前頭皮質Ach、CAT活性(高用量：↑) 視床下部Achエステラーゼ(低用量：↑) 連続投与：前頭皮質Ach(↑)
無重力負荷モデル	Songら ^{11, 12)}	ICRマウス(♂) (6週齢, n = 6)	HJG 1.0g/kg/日 飲水投与(2, 3日間)	体重(↑) 尿量、24時間後の血漿中抗利尿ホルモン、脾臓HSP-70発現量(↓) 血中Ca、P(↑) 血中Ca/P比(↓)

【参考文献】

- 1) Nakagawa T, et al.: A study of Kampo medicines in a diabetic nephropathy model. J Trad Med 18: 161-168, 2001
- 2) 彰 一祐 ほか: ストレプトゾシン誘発糖尿病ラットにおける八味地黄丸の効果. J Trad Med 20: 38-43, 2003
- 3) Yokozawa T, et al.: A study on the effects to diabetic nephropathy of Hachimi-jio-gan in rats. Nephron Exp Nephrol 97: e38-48, 2004
- 4) Yamabe N, et al.: Activity of the Chinese prescription Hachimi-jio-gan against renal damage in the Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rat: a model of human type 2 diabetes mellitus. J Pharm Pharmacol 58: 535-545, 2006
- 5) Yamabe N, et al.: Protective effect of Hachimi-jio-gan against the development of pancreatic fibrosis and oxidative damage in Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rats. J Ethnopharmacol 113: 91-99, 2007
- 6) Imamura T, et al.: A galenical produced from Ba-Wei-Die-Huang-Wan (THC-002) provides resistance to the cold stress-induced detrusor overactivity in conscious rats. NeuroUrol Urolyn 32: 486-492, 2013
- 7) Lee WC, et al.: Ba-Wei-Die-Huang-Wan (Hachimi-jio-gan) can ameliorate cyclophosphamide-induced ongoing bladder overactivity and acidic adenosine triphosphate solution-induced hyperactivity on rats prestimulated bladder. J Ethnopharmacol 184: 1-9, 2016
- 8) Yamabe N, et al.: Protective effect of Hachimi-jio-gan against renal failure in a subtotal nephrectomy rat model. J Pharm Pharmacol 57: 1637-1644, 2005
- 9) Park CH, et al.: Rokumi-jio-gan-containing prescriptions regulate oxidative stress through improving dyslipidemia in a subtotal nephrectomized rat model. J Ethnopharmacol 148: 449-458, 2013
- 10) Hirokawa S, et al.: Effect of Hachimi-jio-gan on scopolamine-induced memory impairment and on acetylcholine content in rat brain. J. Ethnopharmacol 50: 77-84, 1996
- 11) Song QH, et al.: Effect of Kampo herbal medicines on murine water metabolism in a microgravity environment. Am J Chin Med 30: 617-627, 2002
- 12) Song QH, et al.: Effects of traditional Chinese medicines on murine bone metabolism in a microgravity environment. Am J Chin Med 31: 739-749, 2003

【文献レビュー】

慢性リンパ浮腫に対する柴苓湯の有用性

原著論文 慢性リンパ浮腫に対する柴苓湯の有効性の検討. 形成外科 61: 210~215, 2018

横須賀市立市民病院 形成外科 (神奈川県) 吉田 優

リンパ浮腫はさまざまな症状や整容的な問題だけでなく、しばしば蜂窩織炎を合併することが問題となる。慢性リンパ浮腫の治療には利尿剤や消炎鎮痛剤が選択されるが、われわれは利尿作用や抗炎症作用など複数の成分により多様な薬理作用を有する柴苓湯の本症に対する有用性を長期間（1年間）にわたり検討した。その結果、患側肢体積に有意な変化は認められなかったが、自覚症状スコアは柴苓湯投与後3ヵ月から有意に改善し、さらに蜂窩織炎の発症頻度を減ずる可能性も示唆された。

以上の結果から、柴苓湯は慢性リンパ浮腫の治療において、その効果および安全性から有用な薬剤であると考えられた。

Keywords 慢性リンパ浮腫、蜂窩織炎の発症頻度、柴苓湯**はじめに**

リンパ浮腫は、遺伝的要因あるいは原因不明の原発性リンパ浮腫と、乳がん術後や子宮頸がん術後に生じる続発性リンパ浮腫に分類される。リンパ浮腫においては、浮腫によるさまざまな症状や整容的な問題だけでなく、しばしば蜂窩織炎を合併することが問題となる。

リンパ浮腫に対する薬物治療において、利尿剤や消炎鎮痛剤のほかに柴苓湯などの漢方薬の効果が検討され、その有用性が報告されている。しかし、柴苓湯の検討では他の漢方薬との併用や短期的な投与による検討が多い。そこで、われわれは慢性リンパ浮腫に対する柴苓湯の長期投与（1年間）による有用性を前向きに検討した。

対象と方法

2012年10月～2013年5月に形成外科外来を受診した慢性リンパ浮腫患者19例を対象に、クラシエ柴苓湯エキス細粒（KB-114）を1回1包（4.05g）1日2回食前または食間に1年間投与した。柴苓湯の投与期間中、利尿剤や消炎鎮痛剤などの併用、および複合的理学療法（CPT）の併用は可としたが、観察期間中の変更は不可とした。

評価は、投与開始時および投与後3ヵ月ごとに、自覚症状、患側肢体積、蜂窩織炎の発症頻度とした。自覚症状においては、①倦怠感、②重さ、③しびれ、④疼痛、⑤疲労感、⑥膨満感（張り）について0～3点（0点：症状なし、1点：やや感じる、2点：感じる、3点：非常に感じる）でスコアリングし、6項目の合計点数で評価した。

結 果**症 例**

対象患者19例中、柴苓湯投与中止例は6例であり、評価可能であった症例は13例であった（表）。

自覚症状

自覚症状スコア平均値は、柴苓湯投与後3ヵ月から有意な改善を認めた（図1）。

患側肢体積

患側肢体積は、上肢・下肢のいずれも経時的に有意な減少は認められなかった（図2）。

蜂窩織炎の発症頻度

蜂窩織炎の既往がある6例中3例で減少した。いずれもMaegawa分類Vの重症例であった（表）。

安全度

柴苓湯の投与中止例6例中、副作用と思われる有害事象を理由に中止した症例は2例であった。1例は顔面浮腫、血圧上昇を認め、柴苓湯投与後2日で投与を中止した。もう1例は内服時の嘔気を認め、柴苓湯投与後1ヵ月で投与を中止した。いずれの症例も投与中止後、症状は速やかに改善した。

また、血液検査（血球数、CRP、肝酵素、BUN、Cr）において異常所見はなかった。

考 察

柴苓湯は、利尿作用、血流促進・利尿補助作用を有する五苓散と、抗炎症作用、線維化抑制作用、免疫賦活作用を

表 症例一覧

症 例	年齢・性別	疾 患	患 数	罹病期間	CPTの併用	Maegawa分類	蜂窩織炎の頻度	
							柴苓湯投与時	柴苓湯投与後
1	68・F	原・下	左	9年	あり	V	1回/年	期間中なし
2	72・F	続・下	両	17年	なし	右V/左V	期間中なし	期間中なし
3	67・M	原・下	左	0.5年	なし	V	1回/2ヵ月	期間中なし
4	48・F	続・下	左	8年	なし	V	期間中なし	期間中なし
5	77・F	続・下	左	2年	あり	I	期間中なし	期間中なし
6	73・F	続・下	両	18年	あり	右Ⅲ/左Ⅲ	1回/3ヵ月	1回/3ヵ月
7	71・F	続・下	両	10年	あり	右Ⅳ/左Ⅰ	期間中なし	期間中なし
8	69・M	続・下	左	16年	なし	V	1回/3ヵ月	期間中なし
9	68・F	続・上	右	5年	あり	I	1回/年	1回/年
10	44・F	続・上	右	1年	あり	V	期間中なし	期間中なし
11	63・M	原・上	左	1年	あり	Ⅳ	期間中なし	期間中なし
12	28・F	原・上	左	3年	あり	V	1回/年	1回/年
13	48・F	続・上	右	0.5年	あり	Ⅳ	期間中なし	期間中なし

19例中6例は投与中止となった。

原・上：原発性・上肢、続・上：続発性・上肢、原・下：原発性・下肢、続・下：続発性・下肢

図1 自覚症状スコア平均値の経時的推移

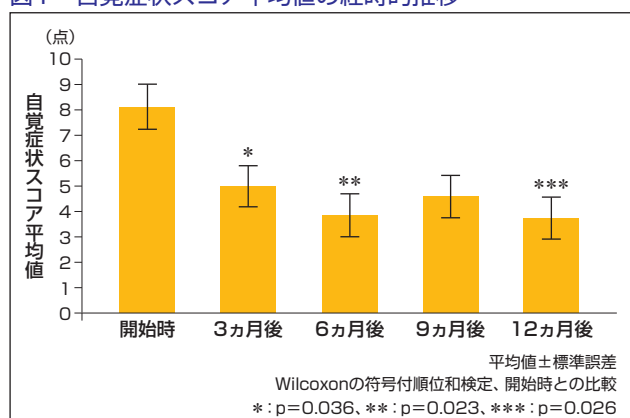
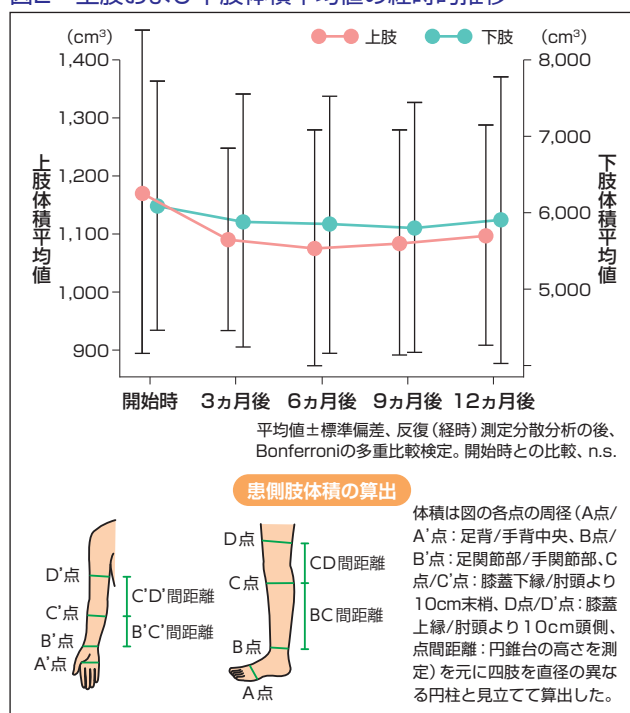


図2 上肢および下肢体積平均値の経時的推移



有する小柴胡湯の合剤である。利尿作用については、西洋医学で用いられる利尿剤とは別の機序で水分代謝を促すものと考えられている。浮腫の軽減には利尿剤が効果的だが、過度の水分除去による体液減少、低カリウム血症、高尿酸血症などの副作用が懸念される。しかし、柴苓湯は体内水分の分布や量、電解質バランスを調節し、条件の相違

によって利尿作用または抗利尿作用を示すため、利尿剤で認められる副作用を起こしにくいとされている。

本研究では、柴苓湯の浮腫軽減効果を患側肢体積で検討したが、有意な減少は認められなかった。しかし、リンパ浮腫に伴う自覚症状全体の緩和は柴苓湯投与後3ヵ月と比較的早期から認められ、その効果は以降も維持された。この結果から、患側肢体積の推移と症状緩和は必ずしも一致しないと考えられた。

一方で柴苓湯は、視床下部から副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン (CRH) 分泌を刺激し、コルチゾールの分泌を誘導することでステロイド様作用を示し、さらに炎症物質 (PGH₂) の産生を抑制する非ステロイド性抗炎症作用を併せ持ち、二重の機序によって抗炎症作用を発現する。さらに、線維化抑制作用、免疫賦活作用を有していることから、蜂窩織炎の治療および予防効果が期待できる。本研究でも、症例数は少ないながらも柴苓湯が蜂窩織炎の発症頻度を低下させる可能性が示唆された。

このように柴苓湯は多様な薬理作用を有しており、さまざまな症状を有する慢性リンパ浮腫患者の治療に適しており、手術希望のない場合や待機手術患者においてCPTや手術との併用によりQOLをより改善すると考えられる。

本研究において柴苓湯の重篤な副作用の出現は認められず、柴苓湯使用中は副作用に対して注意深く観察することで安全に使用できる薬剤であると考えられた。

まとめ

慢性リンパ浮腫に対する柴苓湯の効果を検討した。柴苓湯投与により患側肢体積の減少は認められなかったが、柴苓湯投与初期から自覚症状が改善し、継続投与によってその効果は維持された。柴苓湯は慢性リンパ浮腫患者の治療において、その効果および安全性から有用な薬剤であると考えられた。

本研究は、単年度のみクラシエ製薬株式会社から50万円の寄付を得て行った。

[本稿は、形成外科に掲載された文献を、著作権に配慮し許可を得て掲載したものです。]

アトピー性皮膚炎治療に対する 白虎加人参湯の有用性の検討

わだばやし皮膚科(奈良県) 和田林 幹央

アトピー性皮膚炎の治療において外用療法は基本の一つとなるが、タクロリムス軟膏の使用時に一過性の灼熱感やほてり感などの刺激症状があらわれることがあり、治療の継続が難しくなる場合がある。この刺激症状に対し、清熱作用を有する白虎加人参湯を併用し、効果を検討した。

Keywords アトピー性皮膚炎、タクロリムス軟膏、白虎加人参湯

はじめに

アトピー性皮膚炎の治療は、その病態に基づいて①薬物療法、②皮膚の生理学的異常に対する外用療法・スキンケア、③悪化因子の検索と対策の3点が基本となる。薬物療法はステロイド外用薬、タクロリムス軟膏などによる外用療法と、痒みに対する抗アレルギー薬等の内服薬が基本となる。顔面・頸部などは高い薬剤吸収率を示し、ステロイド外用薬による局所副作用の発生に特に注意すべき部位であるため、顔面に適応のあるタクロリムス軟膏の使用が考慮される¹⁾。しかし、使用開始時に、塗布部位に一過性の灼熱感、ほてり感などの刺激症状があらわれることがあり^{1, 2)}、タクロリムス軟膏による治療の継続が難しい場合がある。

白虎加人参湯は、清熱作用を有し、顔面に紅斑やほてりを有するアトピー性皮膚炎に応用されている^{3, 4)}。夏秋は顔面に紅斑を有する成人アトピー性皮膚炎患者の顔面皮膚温をサーモグラフィにより測定した検討において、白虎加人参湯の服用90分後には皮膚温が有意に低下することを報告しており³⁾、同剤はほてりに対して即効性が期待できる。また、筆者は過去にタクロリムス軟膏の刺激症状のために継続塗布できなかった症例において、白虎加人参湯を併用することでタクロリムス軟膏による治療を継続できた経験がある。そのような症例の中には、タクロリムス軟膏により顔が熱く赤くなって塗布できない、刺激によって痒くなり皮疹がひどくなるという訴えがあった。このようにタクロリムス軟膏による刺激症状は、塗布継続を妨げるだけでなく皮疹を増悪させてしまう可能性もあり、いかに刺激症状を軽減しつつ治療を継続するかが課題である。

そこで今回、アトピー性皮膚炎患者におけるタクロリムス軟膏と白虎加人参湯の併用効果を検討した。

対象と方法

本調査に同意が取れたアトピー性皮膚炎患者のうち、初めてタクロリムス軟膏を塗布する患者を対象とし、交互割付によって白虎加人参湯併用群と対照群で比較検討した。調査期間は2週間で、対照群はタクロリムス軟膏1日1~2回適量を患部(顔面・頸部)に塗布し、白虎加人参湯併用群はタクロリムス軟膏塗布に加え、クラシエ白虎加人参湯エキス錠(EKT-34)12錠/日 1日3回を食前または食間に経口投与した。併用薬剤について、調査開始前1ヵ月より服用している薬剤については、継続投与に特に制限を設けないが、調査期間中は可能な限り用法・用量の変更は行わないこととした。評価は、顔面・頸部についてはアトピー性皮膚炎診療ガイドラインの重症度分類(簡便法)によって行い、タクロリムス軟膏による刺激症状の発現状況もあわせて調査した。

結 果

1. 患者背景(表)

登録症例および有効性解析対象は白虎加人参湯併用群11例、対照群14例であった。年齢や性別、アトピー性皮膚炎の重症度について、両群間に統計学的に有意な差はなかった。

2. 皮疹の推移(図1)

皮疹について、投与前後の変化を、2段階改善、1段階改善、不変、1段階悪化、2段階悪化で評価すると、両群間に有意差がみとめられた。また、1段階以上改善した症例は白虎加人参湯併用群で66.7%、対照群で15.4%であった。

3. タクロリムス軟膏による刺激症状の発現(図2)

投与1週間以内にほてり、ヒリヒリなどの刺激症状を訴

えた症例は、白虎加人参湯併用群で57.1%であったのに対し、対照群は84.6%であった。白虎加人参湯併用群で刺激症状は少なかったが、統計学的な有意差はみとめられなかった。

4. 安全性

調査期間中、白虎加人参湯によると思われる副作用はみとめなかった。

考 察

タクロリムス軟膏を初めて塗布するアトピー性皮膚炎患者に対し、白虎加人参湯の上乗せ効果を検討した。2週間の投与により、皮疹の状況は対照群に比し白虎加人参湯群で有意に改善した。タクロリムス軟膏によるほてりなどの刺激症状を訴える症例は、統計学的な有意差はないものの、白虎加人参湯併用群で少なかった。

今回、アトピー性皮膚炎の皮疹に対し、タクロリムス軟膏および白虎加人参湯の2週間の併用投与によって有意な改善がみとめられた。過去の報告においてもアトピー性皮膚炎患者の皮疹や紅斑が2週間以内に改善しており^{4, 5)}、今回の結果と合致する。

白虎加人参湯の皮疹改善に対する機序の一つとして、抗

アレルギー作用がある⁶⁾。また、豊田は⁷⁾、アトピー性皮膚炎患者において、白虎加人参湯が皮疹部の好酸球の動態や、nerve growth factor (NGF)を含む皮膚神経因子に影響を及ぼすことにより止痒効果を発揮することを示唆している。これらのことから白虎加人参湯は掻痒と掻破を繰り返すitch-scratch cycleによる皮疹の悪化を軽減する可能性が期待できる。

また、タクロリムス軟膏の治療開始時に問題となるほてりなどの刺激症状について、白虎加人参湯の併用により、統計学的な有意差はないものの緩和される傾向がみられた。対照群における発現率は84.6%であり、プロトピック®軟膏第Ⅲ相比較試験⁸⁾の80.0%とほぼ同等であった。タクロリムス軟膏の刺激症状の発現時にNGFが上昇することが報告されているが²⁾、一方で、アトピー性皮膚炎患者において白虎加人参湯がNGF量を抑制することが知られている⁷⁾。今回得られた白虎加人参湯によるタクロリムス軟膏の刺激症状の緩和は、清熱作用によるものだけではなく、NGFの動態も関与しているかもしれない。タクロリムス軟膏は一般的に塗布1日目よりほてりなどの症状が誘発されやすく、3～5日目には軽快してくることが多いため²⁾、今後は白虎加人参湯の前投与による検討が必要と考える。

まとめ

アトピー性皮膚炎患者にタクロリムス軟膏と白虎加人参湯を2週間併用投与した結果、皮疹の有意な改善がみとめられた。また、有意差はなかったものの、タクロリムス軟膏によるほてりなどの刺激症状の緩和も期待でき、両者の併用はアトピー性皮膚炎の治療に有用であることが示唆された。

表 患者背景

	白虎加人参湯併用群	対照群	P-value
症例数	11	14	
年齢(歳)	38.9±11.3	34.8±11.6	n.s.
性別(男/女)	4/7	9/5	n.s.
アトピー性皮膚炎の重症度	最重症 4 重症 5 中等症 2 軽症 0	最重症 3 重症 5 中等症 5 軽症 1	n.s.

Mean±SD, Welch's t-test, vs 対照群(性別・重症度除く)、性別・重症度 χ^2 検定、vs対照群

図1 皮疹の推移

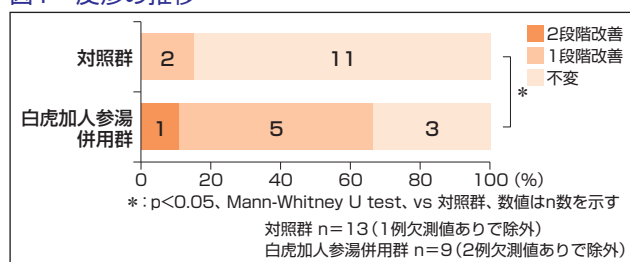
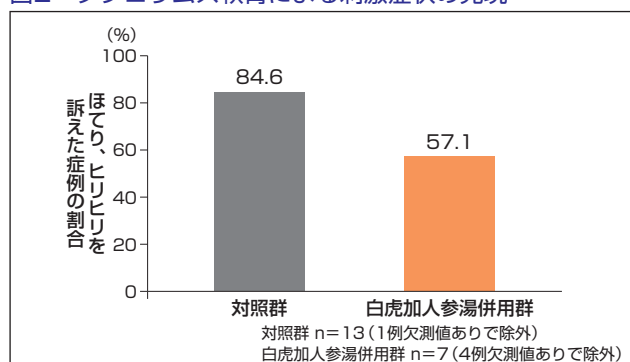


図2 タクロリムス軟膏による刺激症状の発現



【参考文献】

- 1) 日本皮膚科学会アトピー性皮膚炎診療ガイドライン作成委員会: アトピー性皮膚炎診療ガイドライン2016年版. 日皮会誌 126: 121-155, 2016
- 2) 豊田雅彦: 特集痒みをめぐる最近の話題. Q&Aでわかるアレルギー疾患 5: 67-69, 2009
- 3) 夏秋 優: アトピー性皮膚炎に対する白虎加人参湯の効果. 皮膚の科学 9 (増刊15): 54-58, 2010
- 4) 関 太輔 ほか: 成人型アトピー性皮膚炎に対する白虎加人参湯の効果. 漢方医学 18: 99-101, 1994
- 5) 上杉恭弘: アトピー性皮膚炎の漢方療法. Pharma Med 13: 214-217, 1995
- 6) Tatsumi T, et al.: A Kampo Formulation: Byakko-ka-ninjin-to (Bai-Hu-Jia-Ren-Sheng-Tang) Inhibits IgE-Mediated Triphasic Skin Reaction in Mice: The Role of Its Constituents in Expression of the Efficacy. Biol Pharm Bull 24: 284-290, 2001
- 7) 豊田雅彦: アトピー性皮膚炎の漢方療法. アレルギーの臨床 25: 76-82, 2005
- 8) FK506軟膏研究会: FK506軟膏第Ⅲ相比較試験: アトピー性皮膚炎(顔面・頸部)に対するプロピオン酸アルクロメタゾン軟膏との群間比較試験. 皮膚科紀要 92: 288, 1997

多愁訴を伴う患者への加味逍遙散の不安に対する効果

医療法人社団顕鐘会 神戸百年記念病院 和漢診療科（兵庫県） 堀江 延和

ストレスに伴う不定愁訴は、臨床においてしばしば遭遇する訴えであり漢方治療が有効なことも多い。加味逍遙散の婦人科系の不定愁訴に対する臨床報告は多数見受けられるが、多愁訴を伴う患者が訴える不安に着目した研究は少ない。本調査では、多愁訴を伴う患者の不安に対する加味逍遙散の有用性について検討した。

Keywords 加味逍遙散、抗不安作用、抗ストレス作用

はじめに

ストレスは不安や緊張といった精神的な変化だけでなく、身体的・行動的な変化を引き起こし、うつ病や不安障害などの精神疾患をも誘発する¹⁾。ストレスに伴う不定愁訴は臨床においてしばしば遭遇する訴えであり、漢方治療が有効なことも多い²⁾。特に加味逍遙散は月経前症候群；PMSや更年期障害における不定愁訴に対して広く用いられており、その臨床報告^{3, 4)}も多数見受けられるが、多愁訴を伴う患者が訴える不安や男性例に対する有用性に着目した研究は少ない。

そこで本調査では、多愁訴を伴う患者が訴える不安に広く加味逍遙散を使用し、不安に対する有用性について検討した。

対 象

2018年1月～3月の間に神戸百年記念病院 和漢診療科を外来受診した患者のうち、不安を訴え（不安を測定する心理検査state-trait-anxiety inventory；STAI⁵⁾で特性不安、状態不安の少なくとも一つがⅣ段階以上）、症状問診票（肩こり、冷えのぼせ、動悸、不眠、抑うつ、イライラ、頭痛・頭重、めまい、疲労感、便秘）で3項目以上あてはまるものに、本調査に対する同意を確認し調査対象とした。

調査方法

調査薬剤はクラシエ加味逍遙散粒（KB-24）エキス細粒6.0g/日を用い、1日2回、食前または食間に原則4週間投与した。なお、併用薬は制限せず、必要に応じて抗不安薬等を併用するが、可能な限り薬剤の種類・用量の変更は行わないこととした。

調査項目

(1)患者背景

調査開始前に対象患者の年齢、BMI、主訴、主訴に対する治療、罹病期間、合併症、既往歴について調査した。

(2)評価項目

主要評価項目として、0、4週後にSTAIを用いた問診票により調査を行った。また、副次評価項目として、0、4週後に12-Item Short-Form Health Survey；SF-12、和漢診療学的事項（瘀血圧痛点、胸脇苦満）を調査した。投与終了時に患者満足度の調査と医師による有用性の判断を行った。

(3)有害事象

4週後に判定した。

結 果

1. 患者背景

登録症例および有効性解析対象は10例であり、患者背景を表に示した。

2. STAIの推移(図1)

特性不安および状態不安が加味逍遙散の投与により4週後に有意に改善した。

3. SF-12(図2)

SF-12の3つのコンポーネントのサマリースコア（身体的側面、精神的側面、役割/社会的側面）のうち精神的側面が加味逍遙散の投与により4週後に有意に改善し、国民標準値の水準に近づいた⁶⁾。

4. 有効性・患者満足度

有効3例、やや有効7例と全例に有効性が認められた。また、患者満足度は満足3例、やや満足7例と高い満足度を示した。

表 患者背景

No	性別	年齢	BMI	罹病期間(年)	既往歴	主訴	併用薬
1	F	27	26	1	—	月経前のイライラ、不眠、めまい	—
2	F	58	18	7	—	胃もたれ、不眠、気分の落ち込み	—
3	M	81	24	5	—	排尿後の違和感、熱い感じ	シロドシン錠
4	F	51	18	10	子宮頸癌	頭痛、肩こり	エストラジオール貼付剤
5	F	60	27	10	不眠	不安感、フワフワする、のどのつまり感	プロチゾラム錠0.25mg×1回 アルプラゾラム錠0.4mg×4回
6	F	27	18	5~6	—	月経前の精神的不安定、動悸、過呼吸	—
7	F	58	20	3	—	気分が晴れない、憂鬱、不眠	—
8	F	33	18	2~3	子宮頸癌	イライラ、頭痛、肩こり、不眠	—
9	F	46	—	—	—	のどをしめつけられる感じ	半夏厚朴湯
10	F	44	20	1	—	全身倦怠感、めまい、食欲不振	—

5. 安全性

調査期間中、調査薬剤によると思われる副作用は認められなかった。

考 察

本調査では不安を訴え、症状問診票(肩こり、冷えのぼせ、動悸、不眠、抑うつ、イライラ、頭痛・頭重、めまい、疲労感、便秘)で3項目以上あてはまるものを対象に加味逍遙散を4週間投与したところ、STAIを用いて評価した特性不安および状態不安のどちらに対しても改善が認められた。同時にSF-12により評価したQOLは精神的側面が改善した。

本調査に使用したSTAIは特性不安と状態不安を評価することができる。特性不安とはある個人において比較的一定していると言われる性格特性としての不安を指し⁷⁾、一方、状態不安はある状況下で大きく変動するような状態としての不安であり⁷⁾、懸念・緊張・悩みなどがあれば得点が高くなる。状態不安と特性不安には相関があり、特性不安が高い人は状態不安も高く不安に陥りやすい傾向にあると考えられる。STAIを用いた調査には、温経湯を更年期障害でHRT抵抗性のうつ症状に3ヵ月間にわたり既存治療と併用し、特性不安・状態不安が改善した報告や⁸⁾、不定愁訴を訴える女性に四逆散を1ヵ月間投与し、状態不安が改善傾向であったという報告⁹⁾、月経前不快気分障害にParoxetineを3ヵ月間投与し状態不安のみ有意に改善した報告がある¹⁰⁾。これらと比べてみると、今回1ヵ月という比較的短い投与期間により状態不安、特性不安およびQOLに関して精神的側面の有意な改善が認められたことは、注目に値する結果である(図2)。

図1 STAIの推移

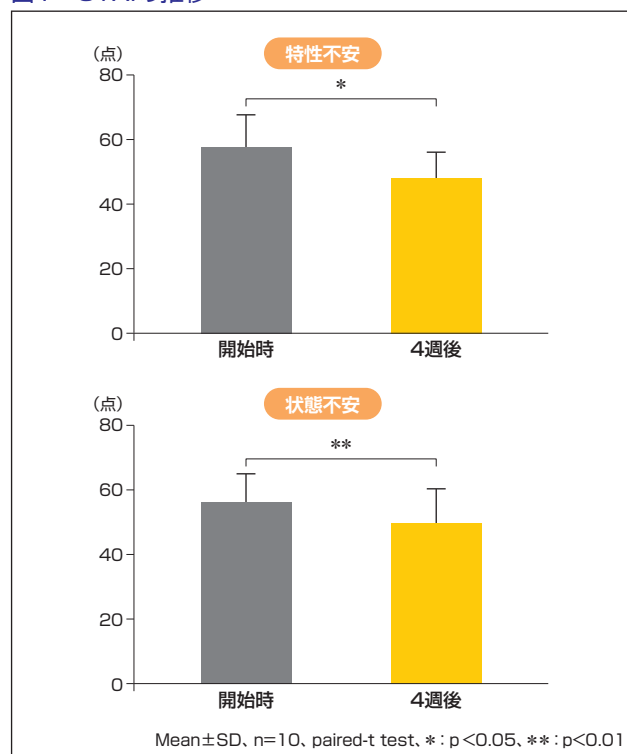
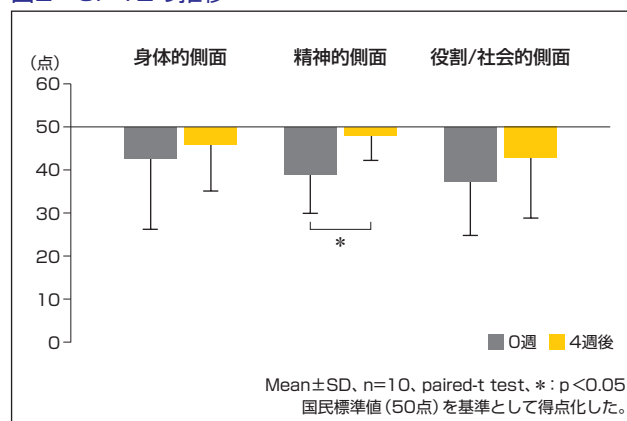


図2 SF-12の推移



不安に関する作用機序として、GABA_A受容体の活性化を介した加味逍遙散の抗不安作用¹¹⁾、柴胡の抗ストレス作用¹²⁾、山梔子の抗不安作用が報告されている¹³⁾。

加味逍遙散は柴胡・芍薬・薄荷による疏肝解鬱や牡丹皮・山梔子による清熱涼血作用により、自律神経系の機能調整に働くため、臨床においては不定愁訴に対して用いられている。本調査では症状問診票(肩こり、冷えのぼせ、動悸、不眠、抑うつ、イライラ、頭痛・頭重、めまい、疲労感、便秘)を用いて簡便に対象者をスクリーニングした結果、胸脇苦満を示す症例を一部認めた。その後、1ヵ月という比較的短期間で不安の改善に伴い胸脇苦満も改善したことから、症状問診票には加味逍遙散の適切な証がある程度反映されており、処方指針となる可能性が考えられる。

今回使用したクラシエ加味逍遙散料(KB-24)エキス細粒には、セロトニン神経系を介した抗不安作用¹⁴⁾の報告がある白朮を配合しており、より不安への効果が期待できる。また、分2製剤は昼の飲み忘れを防ぎコンプライアンスを良好に保つことから、効果発現に寄与したものと推測する。

本調査の結果より加味逍遙散は多愁訴を伴う患者の不安に対して有用であることが示唆された。

まとめ

本調査では加味逍遙散を1ヵ月という比較的短期間投与することにより、特性不安・状態不安の改善と精神的なQOL向上が認められた。

【参考文献】

- 1) 永山治男: ストレスとうつ病. Prog. Med 27: 1972-1976, 2007
- 2) 稲木一元: 不定愁訴の漢方法. 医事新報 4604: 45-48, 2012
- 3) 長坂 武: 漢方製剤による更年期症状の治療について. 産婦漢方研のあゆみ 22: 75-78, 2005
- 4) 樋口 毅 ほか: ホルモン補充療法, 加味逍遙散投与の更年期障害に対する効果の比較. 産婦漢方研のあゆみ 26: 18-23, 2009
- 5) 石井正則 ほか: メニエール病に対する抗不安薬による治療. 耳展 45: 367-372, 2002
- 6) 福原俊一 ほか: SF-36v2®日本語版マニュアル 第3版第2刷. 特定非営利活動法人健康評価研究機構, 2015
- 7) 岩本美江子 ほか: 状態—特性不安尺度 (STAI) の検討およびその騒音ストレスへの応用に関する研究. 日衛誌 43: 1116-1123, 1989
- 8) 松尾亜伊 ほか: ホルモン療法に抵抗を示す、更年期の鬱・不安症状に対する温経湯の有効性の検討. 産婦漢方研のあゆみ 22: 70-74, 2005
- 9) 中井恭子 ほか: 女性の不定愁訴に対する初診での四逆散の効果の検討. 産婦漢方研のあゆみ 31: 68-72, 2014
- 10) 松尾博哉: 包括的健康関連QOL尺度SF-36を指標にした月経前不快気分障害に対するParoxetine周期投与の有効性に関する検討. 産婦治療 92: 211-215, 2006
- 11) Egashira N, et al.: Kamishoyosan reduces conditioned fear-induced freezing behavior in socially isolated ovariectomized rats. J Pharmacol Sci 131: 279-283, 2016
- 12) 渡辺大士 ほか: オレキシン分泌の制御を介した加味逍遙散の抗ストレス作用. 昭和医学会雑誌 77: 146-155, 2017
- 13) Toriizuka K, et al.: Anxiolytic effect of Gardeniae fructus-extract containing active ingredient from Kamishoyosan (KSS), a Japanese Traditional Kampo medicine. Life Sci. 77: 3010-3020, 2005
- 14) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356, 2005

漢方を用いた体重減少治療に対する栄養学的検討 ～フレイルとエネルギー代謝の視点

まつい栄養&認知症クリニック(兵庫県) 松井 豊、松井 育子

認知症患者では食欲不振が起こりやすい。食欲低下はエネルギー不足を引きおこし、代謝障害や感染症を惹起することでフレイルの病態を進行させると考えられる。今回、食欲不振と体重減少をきたした認知症患者に対して人參養榮湯を中心とした漢方薬を用いたところ、体重や筋肉量の増加に一定の効果が認められたので報告する。

Keywords 認知症、食欲不振、体重減少、人參養榮湯

はじめに

食欲不振は認知症患者に多く現れる症状であるが、自覚症状を伴わない体重減少や摂食困難を起こせば、容易に低エネルギー状態に陥りやすい。食欲不振が消化器の器質的異常や錐体外路症状に伴う神経機能の悪化(嚥下困難、便秘など)に起因する場合は治療を行い、それらが除外された場合には食事栄養指導や経口・経腸栄養剤の処方でのエネルギー補充を行う。治療に反応しない症例では低栄養や脱水症を繰り返し、心不全・感染症を惹起し、死に至ることもある。高齢者の訴えは乏しく、家族が介護施設などの体重測定で初めて体重減少を知ることもしばしば。高齢者・認知症患者の食欲不振は生命予後にも大きく関わり、軽視はできない症状である。

実臨床では単に食欲低下だけでなく、無自覚な体重減少が起これば、食欲不振に対して対応が必要となる。食欲不振は認知症のアパシーやうつ症状に起因すると考え、SSRI/SNRI・第二世代抗精神病薬(非定型抗精神病薬)が用いられる。また漢方では食欲不振から惹起された低栄養状態に対して補剤が用いられ、代表的な補剤は人參養榮湯、十全大補湯、補中益気湯で、人參と黄耆が主薬の参耆剤である。また、六君子湯は胃のぜん動運動促進作用を有する漢方としてその効能は広く知られ、上部消化管機能異常(運動不全)に起因する食欲不振、胃部不快感、胃もたれの保険適応があり、広く用いられる。食欲亢進ホルモンのグレリン分泌亢進に関する報告も多い¹⁾。

食欲不振とともに観察される症状として、胃痛・嘔吐、貧血・筋関節痛、不眠・焦燥、めまい・ふらつきがある。そこで今回、食欲不振と体重減少をきたした認知症患者に対し、人參養榮湯を中心に図1の漢方薬を用いた栄養管理を実施した。

対象と方法

【対 象】 食欲不振を訴え、2ヵ月で1kg以上の体重減少を生じた外来認知症患者44人(男12人 女32人、55～93歳 平均年齢77.2歳、MMSE 22.1、教育年数9.4年)を対象とした。全患者は神経学的診察、神経心理テスト、頭部MRI/A・頸部MRA・脳血流シンチ・脳波などの精査でそれぞれの診断基準に従い、病型診断が得られていた。MCIはMCI due to Alzheimer's disease(AD:アルツハイマー病)とMCI due to Vascular Dementia(VaD:血管性認知症)まで診断した。対象患者は44人でMCI due to AD 11人、MCI due to VaD 3人、DLB(レビー小体型認知症)5人、AD 17人、VaD 5人、PSP(進行性核上性麻痺)2人、FTD(前頭側頭型認知症)1人であった。

【調査薬剤】 原則1日1回就寝前に1種類の漢方エキス細粒(クラシエ六君子湯2g、人參養榮湯3.75g、抑肝散加陳皮半夏3.75g、半夏白朮天麻湯3.75g)の服用を6ヵ月以上継続する。漢方薬は図2(次頁参照)に準じて選択した。

【評 価】 外来受診時には体成分分析装置(InBody270、TANITA320)・食物摂取頻度調査を用いて実施した。体組

図1 使用した漢方薬の構成生薬

	人參養榮湯	六君子湯	抑肝散 加陳皮半夏	半夏白朮 天麻湯
補気作用 エネルギー不足を改善し、食欲不振・倦怠感等を改善	黄耆 人參 白朮 茯苓 甘草	人參 白朮 茯苓 甘草	白朮 茯苓 甘草	黄耆 人參 白朮 茯苓
	陳皮 桂枝 遠志 五味子	陳皮 半夏 大生	陳皮 半夏 川芎 釣藤 鉤当	陳皮 半夏 生姜 麥芽 柏朮 天麻
補血作用 血行を促進し、皮膚の乾燥を改善	当归 地黄 芍薬			

成は生体電気インピーダンス法により脂肪・筋肉・骨・水分を計測し、体重、筋肉量、体水分量と除水分量を算出した。食欲不振など食生活の問題点については管理栄養士に限らず、医師、看護師、保健師が食事内容を調査し、患者の環境に応じた生活習慣指導を実施した。治療支援として教育を重視し、診察は原則介護者の付添を求め、患者とともに介護者も参加する体操教室・認知症カフェ（作業療法）・集団栄養指導で通院と服薬の継続をサポートした。

結 果

対象44人のうち漢方を6ヵ月以上継続できた24人の病型診断は、MCI due to AD 5人、MCI due to VaD 1人、DLB 2人、AD 14人、VaD 1人、PSP 0人、FTD 1人であった。脱落群20人ではVaDとPSPが多かった。漢方薬の内訳は人參養榮湯18人、六君子湯2人、抑肝散加陳皮半夏3人、半夏白朮天麻湯1人であった。

体重の増加・減少という分類ではなく、体重、筋肉量、体水分量、除水分量の4因子の増加・減少・不変に着目し、1. 体重増加群：体重↑筋肉量↑体水分量↑除水分量↑、2. 除水した体重増加群：体重↑筋肉量↓体水分量↓除水分量↑、3. 筋肉量増加群：体重↓筋肉量↑体水分量↓除水分量↓、4. 体重減少群：体重↓筋肉量↓体水分量↓除水分量↓、5. 体重変化なし群の5群に分類した。

5群の構成は1. 体重増加群10人(41.7%)、2. 除水した

図2 食欲不振・体重減少に対する漢方薬の使い分け

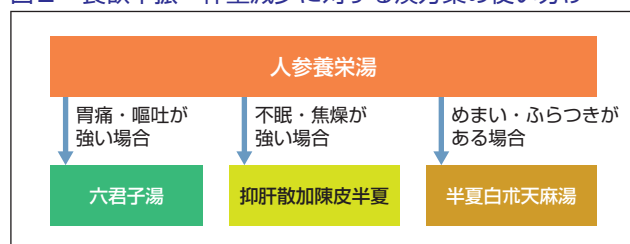
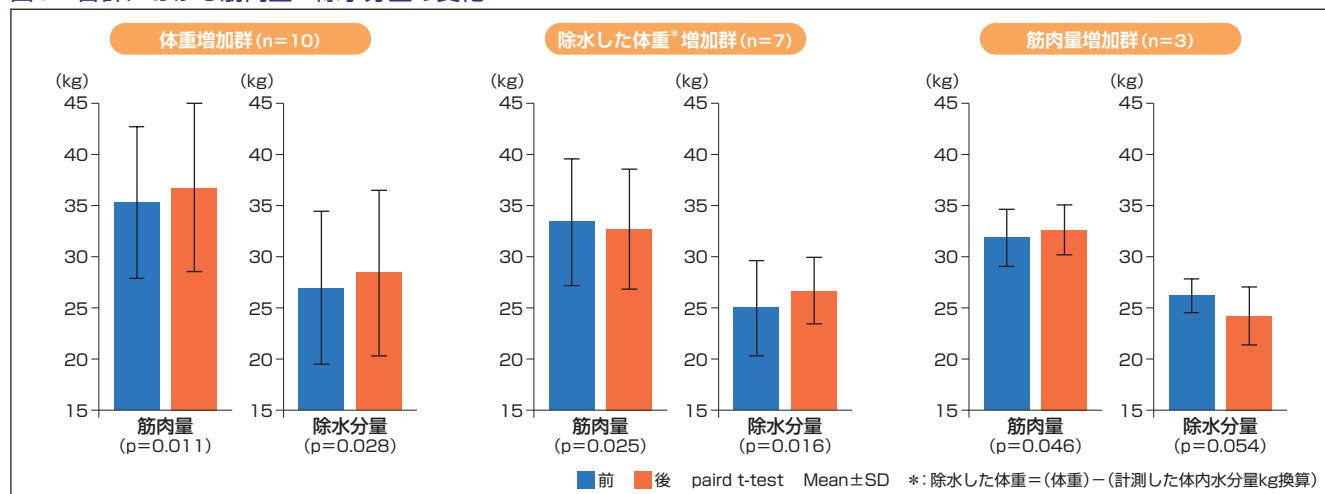


図3 各群における筋肉量・除水分量の変化



体重増加群 7人(29.2%)、3. 筋肉量増加群3人(12.5%)、4. 体重減少群4人(16.7%)、5. 変化なしに該当者はなかった(0%)となった。1. 体重増加群10人は有効であると判定できるが、体重、筋肉量、除水分量がともに増加している。有効性の本態は筋肉量増加であった。2. 除水した体重増加群7人では、体重が増えて、筋肉量が減って除水分量は増えた。故に体重増加の本態は脂肪増加であった。3. 筋肉量増加群3人(12.5%)では体重、除水分量がともに減少しているが、筋肉量は増加していた。4. 体重減少群4人(16.7%)は体重、筋肉量、体水分量、除水分量がともに減少し、無効であった。以上から、無効であったのは24人中わずか4人(16.7%)であり、認知症患者の栄養管理に漢方治療は有効であると考えられた(図3)。

筋肉量と体重に影響する因子は、ADL評価のDASC-21とLawton、要介護度、神経心理テストのMMSEとFABを検討した(表)。漢方が無効であった体重減少群の要介護度は1.8であり、他の3群は要介護度3以上であった。要介護度が高ければ漢方に筋肉量と体重が反応していた。

考 察

食欲不振は単なる食に対する意欲低下ではない。認知症患者がフレイルの状態という視点から見れば、食欲低下による一時的なエネルギー不足の惹起だけでなく、低エネルギーが臓器障害を生じ食欲低下の原因となる。食欲不振は

表 漢方薬への反応性と関連因子の検討

4群	DASC-21	Lawton	要介護度	MMSE	FAB
体重増加群	44.6	4.5	3.2	23.1	12.7
除水した体重増加群	50.8	4.2	3.2	20.6	9.6
筋肉量増加群	44	4.5	4.0	20.0	13.5
体重減少群	45.5	3.5	1.8	21.5	13.5

フレイルとエネルギー代謝が深く関連すると推察される。

今回の検討では「食欲不振を訴え、2ヵ月で1kg以上の体重減少を生じた外来認知症患者」とし、体重減少は、外来通院できる程度のADLが維持された認知症患者のうち、食思不振による食事量低下でエネルギー不足をきたしたと仮定する指標とした。この状態に対して人參養栄湯を中心とした漢方薬の服用を6ヵ月以上継続して効果を検討した。

エネルギー代謝改善の指標となる体重回復は単純な体重の測定値の増加ではないと考えられた。全体平均では体重増加が認められたが、5群のうち3. 筋肉量増加群は体重も除水分量も減少したが、結果的に筋肉量は増加しており、エネルギー代謝障害からの回復が得られたと推察された。

フレイルの食欲不振とエネルギー代謝障害の状態は漢方では脾気虚と推察される。投与された六君子湯、人參養栄湯、抑肝散加陳皮半夏、半夏白朮天麻湯に共通する生薬として白朮と茯苓がある。六君子湯の補気作用の主薬であり、ともに水の流れに効果がある。漢方では脾気虚から痰湿を生じ、痰湿から脾気虚を悪化させるという悪循環が生じた状態と捉えられる。白朮は水分の代謝異常改善と利尿、茯苓も利尿に効果がある点を考慮すると、3. 筋肉量増加群の体重減少と筋肉量増加は先述の悪循環を断ち切った結果であろうと推測できる。六君子湯と白朮と茯苓が共通する人參養栄湯、抑肝散加陳皮半夏、半夏白朮天麻湯の漢方4剤が有効であったと判断された。

食欲不振の機序は器質的・機能的な消化器病だけでなく、前頭葉皮質や味覚・嗅覚の中樞、脳幹など中枢神経が関わるなど多因子であるが、グレリンやオレキシンというホルモンの関与は特に注目されている。今回はグレリンと関係が多く報告されている六君子湯と生薬が共通する人參養栄湯、抑肝散加陳皮半夏、半夏白朮天麻湯を用いた。しかし、体重減少をきたす重篤な疾患である神経性食思不振症 (Anorexia Nervosa : AN) のような負のエネルギーバランス状態では、血漿グレリン濃度が高値を示すことは広く知られている。故に漢方で胃からグレリンの分泌量が増加することや活性型の血中濃度が高くなることで体重が回復することは期待できないのではないかと。認知症患者のフレイルの状態では胃や脳下垂体・視床下部の内分泌機能もフレイルであり、単純な推測では説明はつかない。しかし、本検討の2. 除水した体重増加群7人では、体重が増え、筋肉量が減り、除水分量は増え、体重増加の本態は脂肪増加であった。グレリンは摂食刺激だけでなく、脂肪蓄積やGHによる同化作用で生体の恒常性を維持するとされる。今回、人參養栄湯を中心とした漢方薬で脂肪増加が得られたことは、エネルギー代謝不全からの回復に漢方によるグレリンの関与の可能性を検討するうえで参考となる

結果であった。

今回の検討では、神経心理テストやADLの評価点数ではなく、要介護度が筋肉量と体重に影響する因子となった。詳細な検討はさらなる試験が必要となるが、要介護度が高い群において、筋肉量と体重の変化がより大きく漢方に反応したことは、漢方による治療の対象が多いことを示していると考えられる。食欲低下と体重減少をきたした認知症患者で介護度が高くても、諦めずに上記の漢方4剤による治療を試みる必要性が高いことを示唆している。

服薬は1日1回の確実な実行と家族・介護者に対する教育が有効だった。手段的日常生活動作 (IADL) が低下すると、薬の飲み忘れが多くなったと気づくことが多い。LawtonのG項目「自分の服薬管理 1. 正しいときに正しい量の薬を飲むことに責任が持てる、2. あらかじめ薬が分けて準備されていれば飲むことができる、3. 自分の薬を管理できない」、DASC-21の第15項目の服薬管理「自分で、薬を決まった時間に決まった分量を飲むことはできますか」が設定されている。1日量分2の1日1回の用法は習慣づけて実行しやすくなるだけでなく、飲み忘れに周囲が気づけば服薬を促すなど支援しやすく、服薬できなかったという失敗経験を回避できる。1回の用量が大きいため飲み残しがあっても一定の服用量が得られる。以上から、失敗しないでいつも成功しているという経験と、定期的で一定量の確実な服薬がともに期待できる。

結 語

認知症患者の食欲不振と体重減少に対して、人參養栄湯を中心とした漢方薬を用いた治療を栄養学的に検討した。その結果は体重増加、特に筋肉量の増加に有効であった。漢方4剤は食欲不振と体重減少に対して効果的であった。また4剤に共通する白朮と茯苓の効果が重要であり、グレリンを介した効果にも期待できた。

当院の認知症治療は「目標1. 軽度認知障害の段階で早期発見し、原因を診断し治療する。目標2. 現在認知機能が正常でも将来認知症のリスクが高い場合は予防する。」である。認知症患者に対しても単に抗認知症薬の投与だけでなく、生活習慣病や栄養管理に力点が置かれる。フレイルが惹起するエネルギー代謝障害は診療科に横断的な病態を呈し、診断と治療にはスキルが必要である。漢方はフレイルの改善に期待できると推察された。

【参考文献】

- 1) Utumi Y, et al.: Effect of Rikkunshi-to on appetite loss found in elderly dementia patients: a preliminary study. Psychogeriatrics 11: 34-39, 2011

プラセンタと漢方薬が奏効した精神科の症例

ゆうメンタルクリニック(福岡県) 柳 受良

紫河車(胎盤、プラセンタ)は、精神科領域では不眠治療に薬効効果の報告があり、その他では冷え症の治療効果も認められている。今回は、精神科臨床において、体質虚弱や更年期または老年期の不眠や抑うつ、不安症状、他の不定愁訴にプラセンタと漢方薬を取り入れて治療した3症例を報告する。

Keywords プラセンタ、気血双補剤、不眠、グラウンディング

はじめに

17世紀、朝鮮の許浚によって執筆された「東医宝鑑」は、医学書の中で初めて世界記録遺産に登録された本である。東医宝鑑の神門編に紫河車、つまりヒトの胎盤(プラセンタ)の効能について次のような記述がある。「即人胎衣也。主癲狂 健忘怔忡 失志 及恍惚 驚怖 心神不守 多言不定。大能安心養血 定神 蒸熟入藥 丸服 或蒸熟單服之 亦佳(精神病、健忘症、不安、動悸、失神、精神朦朧、恐怖症、せん妄症状などを治療する)」すなわち、心を落ち着かせ、血を補い精神を安静させるとして、現代の精神科領域の疾患に使われていた。その飲み方については他の薬に入れて飲んでも、胎盤単独で飲んでもよいと書かれている¹⁾。また、同書の虚勞門編には「痰と咳、体重減少と潮熱と冷汗など消耗性疾患の症状を治療する薬剤」として記述されている²⁾。東医宝鑑は今も韓国の漢方医学、つまり韓方医学に影響を与えており、胎盤は精神神経科の諸疾患や消耗性慢性疾患、更年期障害の気血双補剤として使われている。胎盤はヒト胎盤や豚胎盤などが使われており、飲み薬だけではなく、ヒト胎盤は鍼治療の一種である薬鍼(水鍼)として、皮下に胎盤を注射する治療も行われている。精神科領域ではKangらは不眠治療に胎盤の薬鍼治療の効果を報告しており³⁾、他にも冷え症の治療効果も認められている⁴⁾。筆者も精神科臨床において体質虚弱や更年期または老年期の不眠や抑うつ、不安症状、他の不定愁訴にプラセンタを取り入れて治療している。その中の3症例を報告する。

症例1 73歳 女性

【主 訴】 不眠

【現病歴】 X-13年前、夫と死別後から不眠が続き近医内科を受診し、超短時間型睡眠薬を処方され内服していた。

X-5年から睡眠薬を内服しても2時間おきに目が覚めて浅い眠りが続く症状が出現し、近医の精神科を受診し睡眠薬と抗うつ薬を内服するも、夜間の4、5回の中途覚醒と浅眠は続いた。X-2年7月、漢方薬による不眠症治療を希望して当院を受診した。

【現 症】 身長：154cm 体重：43kg。大人しい性格。色白でやせ型。長年胃腸虚弱で市販の胃薬を内服している。夫との死別に対する心理的受容はできている。

【診立】 気力低下、睡眠障害

【経 過】 帰脾湯エキス顆粒5g/分2(朝夕食前)、甘麦大棗湯エキス顆粒5g/分2(夕食前・就寝前)などの漢方薬とゾルピデム10mg/分1(就寝前)を内服することで、中途覚醒は3~4時間おきとなり回数は改善したが、中途覚醒後の眠りが浅眠であることは改善しなかった。抗不安薬は、超短時間型以外には翌日中の眠気がひどく、転倒のリスクがあったため使えなかった。

X年5月からプラセンタドリンク1日1本(1本10mLあたりブタ由来プラセンタエキス純末400mg含有)を治療に取り入れた。患者には韓国で実践されているプラセンタの漢方医学的な意味と効能を説明し、不眠に対する効果が期待されることも説明した。プラセンタ使用2週間後から浅眠症状の改善が認められた。患者は「朝起きたとき、よく寝たと感じるって何年ぶりだろう」と感動していた。また、肌の張りや歯茎のやせの改善の報告もあった。患者は「50代の頃から歯茎がやせて食事の後はよく爪楊枝を使っていたが、プラセンタを飲み始めてから、歯間に爪楊枝が入らなくなるほどやせた歯茎が元に戻ってきた」と喜んでいる。また日常生活を送る上でも「元気が出て心身ともにふらふらしない、自分の中心に芯ができた気がする」という。現在はゾルピデム10mgと甘麦大棗湯エキス顆粒7.5g、プラセンタドリンク10mLで長年の不眠症を克服している。

症例2 54歳 女性

【主 訴】 不眠(浅眠)、朝起きられない、体が重い、動悸、耳鳴り、イライラ、頭痛

【現病歴】 X-1年閉経。X年1月から体のだるさを感じるようになった。徐々に外出が億劫になり家に引きこもるようになり、上記の症状が出現した。X年6月近医の精神科を受診し、双極性感情障害と診断され、バルプロ酸Na錠300mg、リスペリドン錠1.5mg、セルトラリン錠50mgを内服するも、「体の姿勢を保つことができなくなり、また頭をどっちに向けばよいのかわからない」と訴えるようになり、心配した家族がセカンドオピニオンを求めて当院受診となった。

【現 症】 身長：158cm 体重：46kg。表情は怯えており、体を保つことができず、「先生、助けてください。薬を飲んでからもっと悪くなってしまった。体がおかしくなってしまった」と訴えた。身体所見では肉眼でも確認できるほどの臍部拍動が認められた。

【診立て】 更年期特有の抑うつ、不安などの精神症状と不定愁訴

【経 過】 柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒6g/分2(朝夕食前)を処方し、プラセンタドリンク1日10mLも治療に取り入れた。1ヵ月かけて前医で処方された薬物を減薬し中止した。治療開始2週間後、まず睡眠の質がよくなり、朝の抑うつ感も改善してきた。1ヵ月後からはデパートに買い物に出かけることができるようになり、不安やイライラも改善した。治療開始から5ヵ月後には、頭痛や耳鳴りなどの身体症状も改善し、漢方薬も中止、プラセンタだけ飲むようになり、治療終了となった。

症例3 54歳 女性

【主 訴】 閉経後の体のだるさ、不眠(浅眠)、動悸、肩こり、体の動揺感、体調不良に対する不安感と落ち込み、下痢

【現病歴】 X-2年に閉経してから、「何となく体がだるくて重い」と感じるようになった。また「耳の奥がふわふわする感じで、体が揺れている」症状が続くようになった。睡眠は中途覚醒があり、浅眠が続く。また体調を崩してから下痢や軟便が続き、内科、神経内科、耳鼻科を受診するも異常なしと言われ、心療内科の受診を勧められX年6月当院受診となった。患者と家族は漢方薬による治療を希望。

【現 症】 身長：154cm 体重：42kg。表情は不安げでふわふわと浮いている雰囲気。やせ型で四肢末端の冷えあり。

【診立て】 更年期の心身症状、気力低下

【経 過】 初診時から真武湯エキス細粒3g/分2(朝夕食後)と、プラセンタドリンク1日10mLを取り入れて治療開始となった。1週間後の受診で早くも体の動揺感と下痢、浅眠に改善傾向が認められた。「ふわふわ感が改善し、体に芯ができてきている」との報告あり。2ヵ月後には上記の症状は改善し、体調不良に対する不安や落ちこみもなくなってきた。真武湯を中止し、その後は肩こりに加味逍遙散エキス細粒6g/分2(朝夕食後)で症状は改善しており、現在はプラセンタドリンクだけ、疲れたときは毎日1本飲み、心身ともに余裕があるときは2日おきに1本飲みながら体調を維持している。

おわりに

気力低下、虚弱体質をベースにした老年期不眠症や更年期障害の心身症状の治療にプラセンタと漢方薬を取り入れることで顕著な症状改善を経験した。プラセンタの成分中のアミノ酸のグリシンには、睡眠の質を高める効果があることが知られているが³⁵⁾、プラセンタのぐっすり眠れる力を与えてくれる気血双補の効能の方が不眠症状の改善につながると思われる。とりわけ気力低下、虚弱体質に伴う浅眠に対する治療効果には患者も驚きを隠せないこともあった。逆に体力がしっかりある実証の人が美容のためにプラセンタを飲み始めて、「頭が興奮したようでなかなか眠れなかった」ケースも経験した。

プラセンタのもう一つの効能は、これまで筆者の多くの患者から報告があった「体にも心にも中心ができており、そのなかに芯がある。ふわふわしない。まっすぐ立てる」などグラウンディング*1やセンタリング*2の感覚を獲得できることである。プラセンタはまさに心身一如、心と身体を両方補い、元気にする力のある薬剤だと思う。

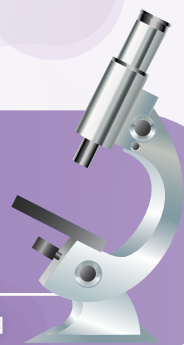
*1 地に足をつけて現実を生きること
*2 心身のバランスが取れている状態

【参考文献】

- 1) Hur Jun (許浚) : Donguibogam (東医宝鑑) . Namsandang (南山堂) , Seoul: 105, 2007
- 2) Hur Jun (許浚) : Donguibogam (東医宝鑑) . Namsandang (南山堂) , Seoul: 456, 2007
- 3) Kang HW, et al.: The case of regulation of Insomnia with Jahageo Herbal acupuncture. J Oriental Neuropsychiatry 14: 155-160, 2003
- 4) Jang SH, et al.: A Case Report of Cold Sensitivity of Hand by Korean Medical Treatment with Hominis Placenta Pharmacopuncture at LI4 and LI10. Korean J Acupuncture 31: 240-246, 2014
- 5) Yamadera W, et al.: Glycine ingestion improves subjective sleep quality in human volunteers, correlating with polysomnographic changes. Sleep Biol Rhythm 5: 126-131, 2007

抑肝散加陳皮半夏の 攻撃行動に対する基礎的検討

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 瀬島 健裕、藤田 日奈、韓 立坤



はじめに

攻撃性は、日常生活の中でさまざまな刺激を受け、その刺激に対し攻撃的に反応しようとする内的状態であり、生物の本能として全ての人に備わっているが、遺伝、環境または発達段階等により左右されるため、個人差が大きい。一方で、攻撃行動は、他の個人に対し害する意図をもって行われる行動であると定義され¹⁾、攻撃性が表出したものであると理解できる。攻撃性または攻撃行動は、心身の健康との関連も盛んに研究されている。例えば、攻撃行動の一要素である敵意や怒りは、循環器系疾患との関連が報告されている^{2, 3)}。また、敵意と抑うつには正の相関関係があることが指摘されている⁴⁾。したがって、人間が元来備えている攻撃性であっても、その強弱により疾患のリスクとなる可能性がある。

病的な攻撃性および攻撃行動は、アルコール・薬物依存症、統合失調症または双極性障害等、多くの精神疾患において広範に認められる症状である。また、月経前症候群、更年期障害および認知症に伴う行動・心理症状 (behavioral psychological symptoms of dementia ; BPSD) の一症状としても認められる。これらの患者は、いらいらして些細なことで不機嫌になり怒り出すことがあり、このような状態は易刺激性または易怒性と呼ばれる。攻撃行動の表出は、その理由を問わず対人関係を悪化させ、また、治療や介護の妨げとなる可能性がある。

易刺激性や易怒性の抑制には、主に向精神薬が用いられる。しかしながら、薬物依存または副作用の出現、時に攻撃性が亢進する等、問題点もある。一方で、漢方薬も治療に用いられることがあり、効果を示すことも多い。例えば、月経前症候群によるいらいらには、加味逍遙散が著効することが報告されている⁵⁾。近年では、抑肝散がBPSDの抑制に対して広く用いられるようになり、その有効性が認められている⁶⁾。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方である。陳皮と半夏は理気去痰作用を有し、悪心・嘔吐および胃部膨満感の改善作用が期待できる。胃腸機能が低下した患者は、抑肝散に含まれる当帰および川芎による胃腸障害が引き起こされる可能性があり、長期服用の妨げとなることがある。そのため、抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散と比較して胃腸虚弱な患者に配慮した処方とも捉えることができる。

本研究では、個別飼育により作製した抑うつモデルマウスの攻撃行動に対する抑肝散加陳皮半夏の効果を検討した。攻撃行動の検討には、オス同士の攻撃行動を観察する居住者侵入者テストまたはソーシャルインタラクションテストが一般的に用いられるが、本検討ではマウス用攻撃行動計測システム (ARM) を用いた。ARMは、マウスの対物攻撃行動を測定するシステムであり、性ホルモンの影響を受けにくい。検討の結果、抑肝散加陳皮半夏の攻撃行動抑制作用およびその即効性を見出したので報告する。

試験方法と結果

【方 法】 5週齢ddY系雄性マウスを群飼育群 (Normal群)、個別飼育群 (Control群) およびヒト1日量に相当する750mg/kg抑肝散加陳皮半夏エキスを投与する群 (YKH群) に群分けした。Control群およびYKH群は、群分けから検討終了まで個別飼育した。個別飼育から14日後のマウスについて、攻撃行動の測定を行った後 (投与前)、抑肝散加陳皮半夏エキスを経口投与し、1時間後に再度攻撃性の測定を行った (単回投与)。その後も抑肝散加陳皮半夏エキスを1日1回経口投与し、個別飼育開始から28日後 (抑肝散加陳皮半夏エキス投与開始14日後) の投与1時間後に攻撃行動の測定を行った (反復投与)。攻撃行動は、マウス用攻撃行動測定システム (ARM-001 ; 室町機械株式会社) を用いて測定し、目の前につきだした測定棒への噛みつき行動を攻撃行動としてカウントした⁷⁾。

【結 果】 個別飼育により攻撃行動回数の増加が認められた。抑肝散加陳皮半夏エキスの単回投与により、攻撃行動回数の顕著な低下が認められた。また、抑肝散加陳皮半夏エキスを反復投与することにより、単回投与と比較して攻撃行動回数がさらに低下する傾向が認められた (図)。

考 察

本検討結果より、抑肝散加陳皮半夏は、個別飼育により惹起された攻撃行動を単回投与により顕著に抑制すること、および反復投与によりさらに抑制する可能性があることが明らかとなった。これまでの抑肝散または抑肝散加陳皮半夏を用いた攻撃行動抑制に関する基礎研究では、主に2週間以上の長期投与を行った場合に攻撃行動の抑制効果が認められている⁸⁻¹³⁾。今回のわれわれの検討より、抑肝

散加陳皮半夏は、頓服的な服用でも興奮やいらいら、ひいては攻撃行動を抑制することができる処方である可能性を示すことができた。さらに、長期服用により症状を治療することができる処方である可能性が示された。

今回われわれの見出した抑肝散加陳皮半夏投与による単回および長期投与による攻撃行動抑制作用は、先行研究と同様のメカニズムにより誘導されたと考えている。抑肝散の薬効については、齧歯類を用いた実験において、社会行動は単回投与でも増加するが、攻撃行動の抑制には長期投与する必要があることが報告されている^{9, 11)}。この差の理由については、以下のように考察されている。抑肝散の作用機序の1つは、5-HT_{1A}受容体のパーシャルアゴニスト作用であり¹⁴⁾、単回投与で認められる社会行動の増加はこの作用によるものである可能性がある。一方で、長期投与による攻撃行動の抑制は、5-HT_{1A}受容体への作用を介した5-HT_{2A}受容体の発現制御が寄与するのではないかという仮説である⁹⁾。今回の検討では、単回投与により攻撃行動が抑制される結果を得た。5-HT_{1A}受容体アゴニストBuspironeの単回投与は、オス同士の攻撃行動および対物攻撃行動どちらも抑制することが示されている⁷⁾。よって、われわれの見出した単回投与の効果は、5-HT_{1A}受容体のパーシャルアゴニスト作用によるものであると考えられる。一方で、抑肝散加陳皮半夏の長期投与により単回投与よりも強く攻撃性を抑制する傾向を示したのは、抑肝散の提唱されている攻撃性抑制機序と同様の作用によるものであると推察される。

今回の検討において、単回投与による効果が認められたのは、攻撃性の測定方法の違いが原因であると考えられる。一般的に攻撃行動の測定に用いられる居住者侵入者テストまたはソーシャルインタラクションテストは、オス同士の攻撃行動を測定する方法である。オス同士の攻撃行動には、5-HT系以外に、男性ホルモンであるテストステロンに代表される、性ステロイドホルモンが関与することが知られている¹⁵⁾。今回われわれが実施したARM-001による攻撃行動の測定は、マウスの対物攻撃行動を測定するものであり、性ホルモンの動態に影響を受けないとされる。

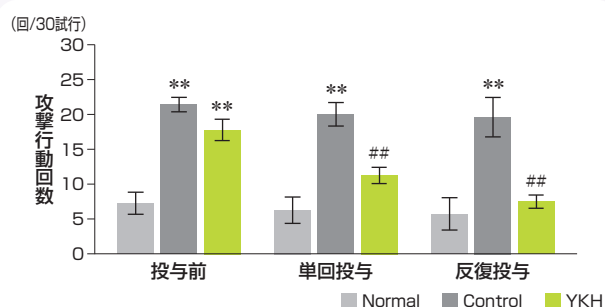
実際に、ラットの対物攻撃行動を指標として抑肝散の攻撃性抑制効果を測定した検討では、抑肝散の単回投与による効果が認められている¹⁶⁾。したがって、多くの先行研究において抑肝散および抑肝散加陳皮半夏の単回投与による効果が認められていないのは、性ステロイドホルモンの影響が強かったためである可能性がある。

その他の攻撃性を制御する因子として、オキシトシンが挙げられる。オキシトシンは、分娩促進剤として利用され、射乳や母性の発現に重要な役割を果たすことが知られている。一方で、人間関係にも深くかかわっており、近年では自閉症の治療薬としての可能性を探る臨床研究が実施されている¹⁷⁾。基礎では、オキシトシン受容体の欠損マウスが作製されており、雌性マウスでは、分娩は正常に行われるが授乳や母性行動が欠損する一方、雄性マウスでは、社会認識能力が低下し攻撃行動が増加することが報告されている¹⁸⁾。最近の研究において、抑肝散の投与により血中オキシトシン量が増加すること、およびストレス下でその作用がさらに増強されることが示されている。これらの結果から、抑肝散は、オキシトシンニューロンのストレス感受性を増強する可能性が指摘されている¹⁹⁾。

【参考文献】

- Anderson CA, et al.: Human Aggression. *Annu Rev Psychol* 53: 27-51, 2002
- Hecker M, et al.: Coronary-Prone Behaviors in the Western Collaborative Group Study. *Psychosom Med* 50: 153-164, 1988
- 鈴木 平 ほか: 怒りと循環器系疾患の関連性の検討. *健康心理学研究* 7: 1-13, 1994
- Bridwell WB, et al.: Distinguishing between anxiety, depression and hostility: relations to anger-in, anger-out, and anger control. *Person Individ Diff* 22: 587-590, 1997
- 川口恵子 ほか: 月経前症候群に対する加味逍遙散を中心とした漢方療法. *日東医誌* 56: 109-114, 2005
- Okamoto H, et al.: Yokukan-san: a review of the evidence for use of this Kampo herbal formula in dementia and psychiatric conditions. *Neuropsychiatr Dis Treat* 10: 1727-1742, 2014
- Kuchiwa S, et al.: A novel semi-automated apparatus for measurement of aggressive biting behavior in mice. *J Neurosci Methods* 228: 27-34, 2014
- Seiguchi K, et al.: Effects of Yokukansan, A Traditional Japanese Medicine, on Aggressiveness induced by Intracerebroventricular Injection of Amyloid β protein into Mice. *Phytother Res* 23: 1175-1181, 2009
- Kanno H, et al.: Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behavior of para-chloroamphetamine-injected rats. *J Pharm Pharmacol* 61: 1249-1256, 2009
- Tamano H, et al.: ameliorative effect of Yokukansan on social isolation-induced aggressive behavior of zinc-deficient young mice. *Brain Res Bull* 83: 351-355, 2010
- Nishi A, et al.: Geissoschizine methyl ether, an alkaloid in *Uncaria hook*, is a potent serotonin_{1A} receptor agonist and candidate for amelioration of aggressiveness and sociality by Yokukansan. *Neurosci* 207: 124-136, 2012
- Tamano H, et al.: Influences of yokukansankachimpingane on aggressive behavior of zinc-deficient mice and actions of the ingredients on excessive neural exocytosis in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Exp Anim* 65: 353-361, 2016
- Tabuchi M, et al.: Yokukansan and Yokukansankachimpingane Ameliorate Aggressive Behaviors in Rats with Cholinergic Degeneration in the Nucleus Basalis of Meynert. *Front Pharmacol* 8: 1-10, 2017
- Terawaki K, et al.: Partial agonistic effect of yokukansan on human recombinant serotonin_{1A} receptors expressed in the membranes of Chinese hamster ovary cells. *J Ethnopharmacol* 127: 306-312, 2010
- Montoya ER, et al.: Testosterone, cortisol, and serotonin as key regulators of social aggression: A review and theoretical perspective. *Motiv Emot* 36: 65-73, 2012
- Uchida N, et al.: Yokukansan Inhibits Social Isolation-Induced Aggression and Methamphetamine-Induced Hyperlocomotion in Rodents. *Biol Pharma Bull* 32: 372-375, 2009
- Yamasue H, et al.: Effect of intranasal oxytocin on the core social symptoms of autism spectrum disorder: a randomized clinical trial. *Mol Psychiatry*: 2018 Jun 29. doi: 10.1038/s41380-018-0097-2
- Takayanagi Y, et al.: Pervasive social deficits, but normal parturition, in oxytocin receptor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci* 102: 16096-16101, 2005
- Kanada Y, et al.: Inhibitory effect of the Kampo medicinal formula Yokukansan on acute stress-induced defecation in rats. *Neuropsychiatr Dis Treat* 14: 937-944, 2018

図 攻撃行動に対する抑肝散加陳皮半夏の効果



Data were expressed as the mean $\pm$ S.E.M. (n=8) Statistical difference was analyzed by two-way repeated ANOVA, followed by Tukey Kramer's post hoc test. **: p<0.01 vs. Normal, #: p<0.01 vs. Control.



当院における漢方診療の実際

漢方は総合診療医に 不可欠な治療手段

福岡大学病院 総合診療部 東洋医学診療部 教授 鍋島 茂樹 先生



1990年 福岡大学 医学部 卒業 九州大学病院 総合診療部 入局
1996年 九州大学大学院 医学系研究科 内科学専攻 修了
2002年 九州大学病院 総合診療部 講師
2005年 福岡大学病院 総合診療部 講師
2006年 福岡大学病院 総合診療部 准教授・部長
2015年 福岡大学病院 総合診療部 教授

わが国の高齢化は急速に進行し続けており、医療・介護に対する需要のさらなる増加が見込まれている。厚生労働省は、“団塊の世代”が75歳以上となる2025年を目途に「住まい」「医療」「介護」「生活支援・介護予防」が一体的に提供される『地域包括ケアシステム』の実現を目指しており、とくに医療面においては地域に密着した医療を担う総合診療医の役割がより重要になると考えられる。

そこで、総合診療医としてのご診療だけでなく、総合診療医の育成にも尽力されている福岡大学病院 総合診療部の鍋島茂樹先生に、総合診療医の重要性、総合診療における漢方診療の実際などについて幅広く伺いました。

総合診療医は“Super Generalist”であることが求められる

当院の総合診療部は、2005年4月に開設されました。私は、本学卒業後に設立後間もない九州大学の総合診療部に入局し、総合診療医としての研鑽を積んできましたが、当院の総合診療部の開設を機に母校に呼び戻されました。

開設当初の総合診療部は医師2名が内科外来の一角で外来診療を行っていましたが、2009年から入院診療を開始し、2016年には総合診療部を中心に2次救急を目的とした救急外来を立ち上げました。現在は、12名のスタッフが外来診療・病棟診療・救急診療を行っています。

私は、2004年に開設された東洋医学診療部の教授でもあります。総合診療部と東洋医学診療部は2つの組織に分かれています。総合診療部のスタッフも漢方を勉強しながら日々の診療にも漢方を応用しているというように、実質は一つの組織になっています。

総合診療部は、以前であればちょっとした体調の変化でも気軽に受診できましたが、選定療養費のご負担が必要となった2016年4月からは院内外からご紹介いただく、診断・治療に難渋する患者さんが多く受診されます。

総合診療部というと、患者さんを“振り分ける”機能をイ

メージされがちですが、実際には半数以上の患者さんは当科で診療し、治療の道筋が見えたところでご紹介元にお返ししています。一方で、循環器内科や神経内科など専門診療科での診療が必要な場合は速やかに当該診療科に紹介するなど、患者さんの疾患や病態に応じて臨機応変に対応しています。

総合診療医には幅広い知識が必要で、単なるGeneralistではなく、医学全般について幅広い知識を有する“Super Generalist”としての能力が求められます。さらに、総合診療医はこれからの地域医療における“Conductor”としての機能が求められます。2018年4月に始まった新専門医制度で、19の基本領域の専門医に「総合診療医」が設定されたことから、その重要性の高まりを窺うことができます。

したがって、われわれは地域医療を支えるリーダー、わかりやすく言えば『優秀な町医者』を一人でも多く育成する役割も担っています。

インフルエンザに対する麻黄湯の効果は ノイラミニダーゼ阻害薬と同等以上

私は大学院(九州大学生体防御医学研究所免疫学部門)で感染免疫を専門に研究していました。さらに本学に戻

てからは、東洋医学診療部の初代教授でM-Testの考案者としても有名な向野義人先生(現、福岡大学名誉教授)から漢方を教えていただき、漢方に興味を持つようになったという経緯があります。そして現在は「漢方と感染症」を研究テーマに、臨床研究だけでなく作用メカニズムの解明を進めながら、研究成果を積極的に報告しています。

その一つに、「インフルエンザと麻黄湯」があります。漢方医家には麻黄湯がインフルエンザに有効であることは周知のことですが、一般医家が積極的に麻黄湯を使用するためのエビデンスはありませんでした。そこでわれわれは、インフルエンザに対する麻黄湯の効果がノイラミニダーゼ阻害薬と遜色ないことをRCTで確認しました。さらに、麻黄湯が抗ウイルス活性を有していることを明らかにしましたが、興味深いことに麻黄湯の抗ウイルス作用は、ノイラミニダーゼ阻害薬とは異なる作用メカニズムであることも確認しています。

この他にも、どのような感染症にどの漢方薬が有効かを、RSウイルスやヘルペスウイルス、アデノウイルスなどの感染症で検討しながら、今まで漢方薬が応用されてこなかったような疾患・病態に対する漢方薬の新たな可能性について検討を進めたいと考えています。

高齢者における感染予防にも漢方は有用

漢方は、種々の機能が低下している高齢者の感染症予防にも有用です。感染症予防には、「曝露後予防」と「長期予防」の2つがありますが、前者には麻黄湯が、後者では低下した免疫能を高める作用を有する補中益気湯や人参養栄湯が有用です。さらに漢方薬は、作用点が複数あるという特徴があり、たとえば人参養栄湯であれば、骨髄幹細胞の増殖促進効果がありますし、さらに呼吸機能を改善する五味子などの生薬も配合されていることからCOPDや肺気腫などが併存している患者さんにも有用です。

ただし、漢方を用いる際に重要なことは“止め時の見極め”です。高齢患者さんに麻黄剤を長期間用いるなどは論外ですが、その他の方剤を長期間用いる場合でも、漫然と使用するのではなく、報告されている副作用の発現の有無に注意しながら、長くても年単位で処方継続・中止について見直す必要があります。

総合診療医に求められる漢方の知識

総合診療部にご紹介いただく患者さんは、診断だけでなく治療にも難渋することが多くあります。たとえば、心の問題を抱えている方、なかなか治らない痛みを訴える方、消耗性疾患や炎症性疾患を抱える方など様々です。そし



て、そのような患者さんだからこそ漢方を使用する機会は非常に多くあり、漢方という治療手段を持たないと患者さんの症状の改善にはつながらないことを実感しています。したがって、使用する方剤も非常に多岐にわたります。まず、体力をつけることが必要な患者さんには人参養栄湯や補中益気湯、八味地黄丸などをベースにしながら、さらに諸症状の改善を図ります(表)。

総合診療医にとって漢方は、診療における強力な武器になるので、漢方を知っていただくことは必須だと思います。各生薬の持つ役割とそれらによって構成される方剤がどのようなベクトルを持っているのか、人に「人格」があるように漢方方剤にも「方格」がありますが、汎用性の高い20種類程度の漢方薬の方格をご理解いただくだけでも良いと思います。

総合診療医に漢方は不可欠な治療手段

今後、総合診療医の役割はますます大きくなると思います。

私は、総合診療医の日々の診療で頼りになるのは古典的な“内科診断学”、つまり自身の知識と手(診察手技)であり、これを大切にすることが基本ではないかと考えています。さらに、漢方を使うことができれば、治療効果をより高めることができるようになることから、漢方は総合診療医にとって不可欠な治療手段であると考えています。

表 福岡大学病院 総合診療部で用いられる漢方薬の一例

心の問題を抱える場合	四逆散、香蘇散、六君子湯、真武湯、抑肝散、抑肝散加陳皮半夏、半夏厚朴湯、加味逍遙散、帰脾湯、加味帰脾湯、柴胡桂枝乾姜湯
痛みを有する場合	治打撲一方、桂枝茯苓丸、抑肝散、麻杏薤甘湯、越婢加朮湯、薏苡仁湯、桂枝加朮附湯
頭痛	五苓散、呉茱萸湯、葛根湯
消耗性疾患 ほか	補中益気湯、人参養栄湯、八味地黄丸 人参養栄湯は慢性疲労症候群、リウマチ性多発筋痛症にも有効

Kracie



twice or three times a day 選べるやさしさ



スティックで、健やかな暮らしへ

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

クラシエ医療用漢方専門ウェブサイト「漢・方・優・美」 <http://www.kampoyubi.jp>

■各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

2012年5月作成