# の前漢方

## Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第2回)

人参養栄湯が高齢者医療に もたらす可能性

~人参養栄湯が糖尿病の病態に 与える影響と今後の期待~

### 漢方臨床レポート

- ▶ 痔核·裂肛の排便管理に対する乙字湯の有用性
- ▶ 【文献レビュー】 スギ花粉症に対する小青竜湯の有用性の検討
- ▶消化器症状を伴うレストレスレッグス症候群に 抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例
- ▶ Mini-scarを防ぐ痤瘡の漢方治療



# CONTENTS

#### ► Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第2回)

人参養栄湯が高齢者医療にもたらす可能性 ~人参養栄湯が糖尿病の病態に与える影響と今後の期待~…3

一般財団法人 京都工場保健会 代表理事/副会長/診療所長立命館大学 創薬科学研究センター チェアプロフェッサー 京都府立医科大学 名誉教授 丸中 良典

#### ▶ 漢 方 薬 理 · 最 前 線

加味帰脾湯…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

痔核・裂肛の排便管理に対する乙字湯の有用性…12

#### 【文献レビュー】

スギ花粉症に対する小青竜湯の有用性の検討…14

医療法人 青雄会 あおやまクリニック 神門 宏和、安井 健二、青山 重雄

消化器症状を伴うレストレスレッグス症候群に抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例…16

医療法人 好寿会 美原病院 正山 勝

Mini-scarを防ぐ痤瘡の漢方治療…18

ほう皮フ科クリニック 許 郁江

▶ 人参養栄湯を使いこなす①

十全大補湯との違い … 21

入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

▶当院における漢方診療の実際

摂食・嚥下・栄養へのアプローチと漢方治療の可能性 … 22

医療法人社団 誠道会 各務原リハビリテーション病院 副院長 和座 雅浩

# レ|イ|ル|漢|方

► Special Interview フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第2回)

人参養栄湯が 高齢者医療に もたらす可能性

~人参養栄湯が糖尿病の病態に 与える影響と今後の期待~



立命館大学 創薬科学研究センター チェアプロフェッサ ▶ プロフィール 丸中 良典 先生 京都府立医科大学 名誉教授

1979年 京都府立医科大学医学部医学科 卒業

年 滋賀医科大学第二生理学講座 助手(~1986年)

1985年 医学博士(京都府立医科大学)

1986年 米国 テキサス大学ガルベストン校医学部生理学講座 リサーチアソシエイト(~1986年)

年 米国 エモリー大学医学部生理学講座 アソシエイト (~1988年)

1988年 米国 エモリー大学医学部生理学講座 助教授(~1990年)

1990年 カナダ トロント大学医学部小児科学講座呼吸器内科学 助教授(丸中良典研究室開設:研究室主任)(~1992年)

1992年 カナダ トロント大学医学部小児科学講座呼吸器内科学 准教授(丸中良典研究室: 研究室主任)(~2000年)

2000年 京都府立医科大学 第一生理学教室 教授(教室主任)(~2003年)

2003年 京都府立医科大学 大学院医学研究科 細胞生理学 教授(主任)(~2018年)

呼吸器内科学教授(主任)(~2010年)

京都府立医科大学附属 脳・血管系老化研究センター 神経化学・分子遺伝学部門 教授(~2007年)

学生部長(教務部長・教育委員会委員長)(~2007年)

2007年 京都府立医科大学 医学教育研究センター長 (~2017年)

2013年 京都府立医科大学 大学院医学研究科 バイオミクス教授(主任:兼任)(~2018年)

2015年 京都府立医科大学 附属図書館長 総合情報センター長(~2017年)

2016年 日本生理学会 理事長(会長) 現在に至る

2018年 京都府立医科大学 名誉教授 現在に至る

年 一般財団法人 京都工場保健会 代表理事/副会長

診療所長

臨床生理学研究所長 現在に至る

年 立命館大学 総合科学技術研究機構 創薬科学研究センター チェアプロフェッサー 現在に至る

わが国における糖尿病患者および糖尿病予備群はすでに2千万人を超えていると報告されており、その 対策は急務である。一方で、糖尿病の病態において「インスリン抵抗性」は最も重要でありながら、その 発症メカニズムに関しては不明な点が多い。

『フレイル漢方薬理研究会』の世話人のお一人である一般財団法人 京都工場保健会 代表理事/副会長の丸 中良典先生は、「糖尿病の病態では間質液pHが低下し、これがインスリン抵抗性を生み出す」という自ら が見いだされた知見に基づき、人参養栄湯が糖尿病の病態に与える影響について検討を続けておられる。 『フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く』の第2回は、丸中良典先生にご自身の研究成果から見る人参養 栄湯の効果と可能性についてお伺いした。

## 1

#### 間質液の酸性化はインスリン抵抗性を 生み出す

#### ┃─ 間質液(体液)のpHはどのように制御されているのですか。

丸中 人参養栄湯のデータをご紹介するにあたり、体液のpH制御について簡単にご説明します。

まず、動脈血のpHは常に7.35~7.45の正常範囲内に厳密にコントロールされています。血液中にはpHの強力な緩衝能を有するヘモグロビンやアルブミンなどのタンパク成分が存在しているからです。

一方で、われわれが着目したのは間質液です。間質液は "血管外"かつ"細胞外"に存在し、インスリンなど細胞膜に受 容体を有するホルモンや神経伝達物質が働く場でもある、非常に重要な液です。しかも、間質液のpHは血液のように 厳密にコントロールされていません。なぜなら、間質液に はpH緩衝能を有する物質がほとんど存在しないからです。

したがって、動脈血のpHが正常範囲内だからといって、間質液も同様にコントロールされているとは言えません( $\boxtimes 1$ )。

## 糖尿病において間質液pHの低下はどのような影響がありますか。

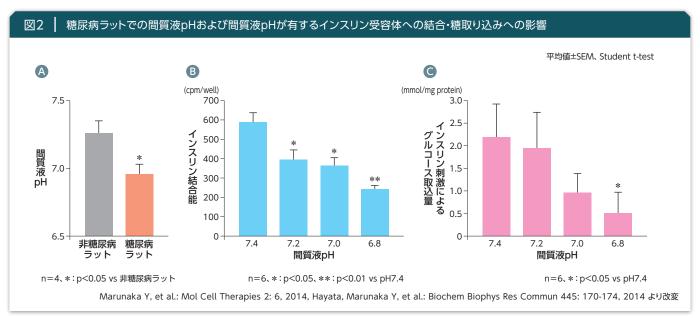
丸中 われわれは、間質液pHの低下が病態生理学的にどのような意味があるのかを、糖尿病モデルラット(OLETF; Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty)を用いて検討しました。まず、脳の海馬付近の間質液pHを測定したところ、

糖尿病モデルラットの間質液pHは非糖尿病ラットに比して有意に低値でした(図2A)。次に、間質液pHの低下がインスリンの受容体結合能に及ぼす影響を検討したところ、インスリン濃度は一定であるにもかかわらずpHの低下に伴って結合能は有意に低下しました(図2B)。一方で、間質液pHの低下はインスリン受容体の発現には何ら影響がないことも確認しています。

そこで、間質液pHの低下がインスリン受容体の活性に及ぼす影響を検討したところ、間質液pHの低下に伴ってインスリンの受容体活性は有意に低下し、さらに間質液pHの低下に伴ってインスリン刺激によるグルコースの細胞内への取り込み量は有意に低下しました(図2C)。

以上の結果から、間質液pHの低下はインスリン抵抗性を

#### 血液と間質液におけるpH緩衝作用 間質液 血管 細胞 рΗ 7.35~7.45 受容体 インスリン 細胞 pH緩衝物質 Hb Albumin 1 (pH **↓**) 細胞 H+ рН 6.60~7.60 血液にはヘモグロビン(Hb)やアルブミンといった強力なpH緩衝作 用を有した物質が存在しているが、間質液にはそのような強力なpH 緩衝物質は存在しない。 Marunaka Y,: World J Diabetes. 6; 125-135, 2015 Aoi W, Marunaka Y,: BioMed Res Int 2014: 598986, 2014 Aoi W, Marunaka Y,: Adv Med Biol. 77; 177-189, 2014 Marunaka Y: Int J Mol Sci. 19: 3244. 2018 より改変



もたらし、たとえインスリンが分泌されても血糖値が上昇 することが明らかとなりました。

(詳細は、本誌62号 p.22-23をご参照ください)

#### 間質液の酸性化は国民病の原因?

#### 間質液pHの低下は糖尿病の他にどのような影響があり ますか。

丸中 一つにアルツハイマー病(AD)があります。糖尿病が アルツハイマー病のリスク因子であることはさまざまな研 究で確認されていますが、その原因の一つに間質液の酸性 化が考えられています。この点については現在、検討が進 められていますが、間質液pHの低下はアミロイド $\beta$ (A $\beta$ ) の分解酵素であるネプリライシンと、一方でAβ産生酵素で ある $\beta$ -および $\gamma$ -セクレターゼの活性に大きく影響し、pH の低下によってABの蓄積が亢進することでADを引き起こ すのではないかと考えられています。

また、間質液pHの低下によって神経伝達物質の受容体と の結合能も低下し、神経活動が低下することで全身のさま ざまな活動低下の原因になっていると考えられています。

間質液pHの低下は痛みとも関連します。発痛物質のブラ ジキニンの分解酵素であるキニネースは間質液pHの低下に 伴い活性が低下するため、疼痛が持続します。このように、 間質液pHの低下は人体にさまざまな影響を及ぼします。

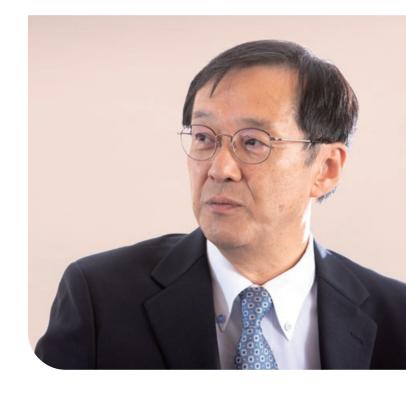
したがって、間質液pHの低下を改善することは糖尿病だ けでなく、ADの発症予防や神経活動の改善などにもつなが る可能性が考えられます。

# 人参養栄湯の間質液pHに及ぼす影響に

#### ┃ ― 人参養栄湯のご検討結果について、解説をお願いします。

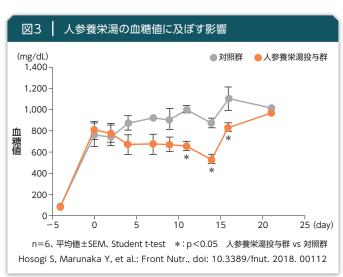
丸中 われわれは、人参養栄湯が糖尿病モデルにおける間 質液pHに対し、さらにインスリン抵抗性に対してどのよう に影響するかを検討しました。

4週齢のSlc:ICRマウスにストレプトゾシン(STZ: 200 mg/kg BW)を尾静脈より投与し、インスリン分泌を低 下させた糖尿病モデルを作成しました。STZ投与による糖 尿病モデルというと1型糖尿病をイメージされるかもしれま せんが、完全に膵β細胞を破壊していない、2型糖尿病のか なり進行した状態とお考えください。



STZ投与後4日目から25日目まで人参養栄湯(1.6g/kg BW/day)を摂取させた群(人参養栄湯投与群)と摂取させな い群(対照群)において、空腹時血糖値、間質液pH、呼吸商 を検討しました。

空腹時血糖値は、人参養栄湯投与1、2日目では両群間に 有意差はありませんが、それ以降は人参養栄湯投与群の血 糖値は対照群に比べて有意に低値でした。21日目(STZ投与 25日目)では両群間に差はありませんが、この時点で膵 $\beta$ 細 胞が疲弊し、インスリンが枯渇した可能性が考えられます (図3)。さらに、人参養栄湯が体重と食餌摂取量に及ぼす影 響を検討しましたが、いずれも人参養栄湯投与による影響 はなく、減量やカロリー制限によって血糖値が低下したわ

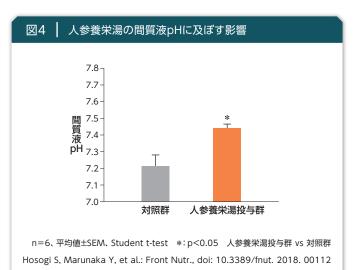


けではないことを確認しました。次に、人参養栄湯の間質 液pHに及ぼす影響を検討したところ、対照群で低下してい た間質液pHは人参養栄湯の投与で有意に回復しました (図4)。

これらの結果から、間質液pHの低下によって低下してい たインスリンの受容体結合能は人参養栄湯投与で改善し、 "インスリンの効きが良くなった"ことが想像できます。しか も、人参養栄湯投与21日目では人参養栄湯が血糖値に何ら 影響を与えなかったことから、人参養栄湯はインスリン分 泌には影響を与えないこと、また人参養栄湯はインスリン 様作用を有していないと考えられます。

人参栄養湯投与16日目(STZ投与20日目)においては血糖 値が再度上昇に転じました(図3)。このことより、この時点 で膵β細胞が疲弊してインスリン分泌量が低下したと考え られます。この状況下でのインスリン感受性を検証するた めに、人参養栄湯投与16日目にインスリン(0.6 units/kg BW)を投与したところ、人参養栄湯投与群では非投与群に 比しインスリン投与30分後に血糖値の有意な低下が認めら スリンを投与することで人参養栄湯は血糖降下作用を発揮 しました。この結果から、人参養栄湯は間質液pHを改善す ることでインスリンが有効に働く環境を整備したと考えら れます。呼吸商については、対照群では低下したのに対し て人参養栄湯投与群では有意な回復が認められました。 糖尿病では糖質代謝の低下に伴い呼吸商は低下しますが、 人参養栄湯投与により糖質代謝が改善されたと考えられま した。

以上の結果から、人参養栄湯を服用することで少量のイ ンスリンでもその効果を発揮できる場が整備された、すな わちインスリン抵抗性が改善されたと考えられます。



#### ┃─ 従来の糖尿病治療とはストラテジーが異なります。

丸中 たとえば糖尿病治療において、スルホニル尿素(SU) 薬などインスリン分泌を促進する薬剤が使用されることが 多いと思いますが、SU薬は膵 $\beta$ 細胞に過剰な負担をかけて いる可能性があります。血糖値を厳格にコントロールすること は血管保護の観点からは非常に重要であることは言うまでもあ りませんが、フレイルの観点から考えると危険性を伴います。

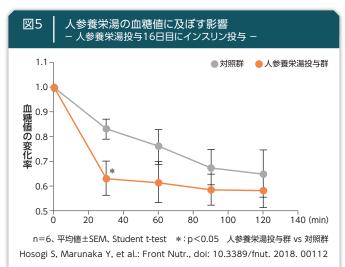
それは、利用されるべき糖が細胞内に取り込まれないこ とを助長するからです。細胞内への糖の取り込みが抑えら れる上に、血糖値が低い状態では筋肉で利用されるべきグ ルコースがさらに利用できないことになります。その結果、 活動量も低下し、ひいてはフレイルの発症につながってし まいます。このように、ご高齢で進行した糖尿病患者さん に対して血糖値を下げる治療を行うことはフレイルを助長 してしまうことになります。

一方で人参養栄湯は体内のイオン環境を改善してインス リン抵抗性を根本的に改善することで、利用できる糖を細 胞内へ取り込ませることから、エネルギー源をきちんと取 り込むことができる、すなわち筋肉の活動量の回復につな がります。

このように人参養栄湯によるインスリン抵抗性の改善は、 現在の糖尿病治療の考え方とはまったく異なります。

#### ┃─ 人参養栄湯の作用メカニズムについて解説をお願いします。

丸中 人参養栄湯がなぜ間質液pHを改善するのか、という ことについてはまだ検討中ですが、作用メカニズムの一つ にSodium-coupled monocarboxylate transporter 1 (SMCT1)をはじめとしたカルボン酸輸送体の発現に対する



作用が考えられています。SMCT1は、Na+とカップリング するカルボキシル基を吸収するトランスポーターの一つです。

一般にアルカリ化食品というと、梅や酢などを思い浮かべられると思います。これらはカルボン酸ですが、腸管内で電離してH+は便中に排泄されます。一方でカルボキシル基はNa+とカップリングして腸管の細胞内に吸収され、体内で産生されたH+と結合します。つまり、カルボキシル基が間質液pHのbufferとなっています。

われわれの検討から、人参養栄湯はSMCT1の発現を上げる可能性が示唆されています。つまり、人参養栄湯の服用でSMCT1をはじめとしたカルボン酸輸送体の発現を上げることで、通常の食事で摂取するモノカルボン酸からより多くのカルボキシル基を体内に吸収し、pH bufferとしての作用が増強されることで間質液pHを改善するのではないか、と考えています。

#### IV 糖尿病治療における人参養栄湯の可能性

#### ┃ ― 食事療法との関係について、お考えをお聞かせください。

丸中 BMIが高い方では、インスリン抵抗性があってもある程度は細胞中に栄養素が取り込まれているので、さらに人参養栄湯の服用によって過剰の栄養素の取り込みがあるかもしれません。インスリンの枯渇を防ぐという面からは人参養栄湯は効果的と思いますが、"諸刃の剣"の可能性も否定できず、今後の臨床研究が必要と思います。

一方で、BMI低値の高齢患者さんにおいては、インスリン抵抗性を改善しないと必要な栄養素が筋肉に取り込まれません。さらに薬物療法による厳格な血糖コントロールが行われると、細胞外の糖濃度を低下させ筋肉内に取り込まれる糖が減少するため、エネルギー不足から重篤な状態を招くことも考えられます。したがって、フレイル傾向の高齢患者さんは人参養栄湯によるインスリン抵抗性の改善が重要と考えられます。

#### ┃ ― 運動療法との関係について、お考えをお聞かせください。

**丸中** 運動療法は、体内の酸の排出を促進することにつながると考えられます。体内で産生されたCO<sub>2</sub>、不揮発酸などの酸は基本的にはすべて体外に排泄されますが、何らかの病態においては徐々に蓄積している可能性も考えられます。たとえば、血清Cl<sup>-</sup>(クロールイオン)は実臨床においてはさほど重要視されていませんが、われわれの検討では加齢に



伴い低下しています。その背景には、CO<sub>2</sub>の蓄積による重 炭酸イオンの増加があります。

さらに運動療法で呼吸器機能を改善することは、酸 (CO<sub>2</sub>)の体外への排出促進効果につながります。しかも、呼吸器機能は鍛えることができます。われわれは運動療法によって呼吸器機能を鍛え、体内で産生された酸の体外への排泄を促すことが、間質液pHの改善につながるのではないかと考えています。

これはあくまでも仮説ですが、運動療法は減量効果を期待するよりも、呼吸器機能を鍛えることによる効果の方が重要ではないかとも考えられます。慢性閉塞性肺疾患(COPD)では明らかにCO2の排泄能が低下しているケースが多く、このような観点からの検討も必要と考えています。

ということは、人参養栄湯は呼吸器疾患にも有効な可能性も考えられ、原典の記載ともつながります。フレイル漢方薬理研究会では人参養栄湯のCOPDに対する効果についての検討も行われており、その結果の公表が待たれます。

#### フレイルに対する人参養栄湯の可能性

フレイルに対する人参養栄湯の可能性についてお考えを お聞かせください。

**丸中** たとえ話として不適切かもしれませんが、わかりやすく野球を例にお話します。

現在の医学においてはタンパクなどの体内で活躍するプ

#### 人参養栄湯が高齢者医療にもたらす可能性~人参養栄湯が糖尿病の病態に与える影響と今後の期待~

レーヤーばかりが注目されています。もちろん、これらの プレーヤーがそれぞれのポジションで活躍することが重要 であり、不可欠であることは言うまでもありませんが、も う一つ重要でありながら、ほとんど手付かずの状態だった のがプレーの場であるグラウンドです。たとえ一流プレー ヤーが揃っていても、石ころだらけでろくに整備されてい ないグラウンドでは十分なプレーができません。

今回の検討でわれわれは、人参養栄湯が間質液pHを改善することでインスリン抵抗性を改善することを確認しました。すなわち、インスリンというプレーヤーが十分に効果を発揮するために、人参養栄湯がイオン環境の整備というグラウンド整備の役割を担ったと考えることができます。

## 一人参養栄湯は医療において大きな可能性を秘めているのではないですか。

**丸中** 人参養栄湯は『健康長寿の薬』となりうる可能性を十分に秘めていると思っています。西洋薬は、疾患に対してピンポイントで作用を発揮します。もちろん、これも重要なことなのですが、人参養栄湯は間質液pHを改善するというように体内環境を正常化する、プレーヤーが最大のパフォーマンスを発揮することができるグラウンドを整備することから、疾患の治療だけでなく発症予防、さらには健

康維持とあらゆるところに効果があると考えられます。

ひょっとして人参養栄湯は、現代医学のベースを根本から変える可能性さえも秘めているのではないかと期待しています。

#### 一人参養栄湯も含めた漢方への期待についてお考えをお 聞かせください。

**丸中** 少々言い過ぎかもしれませんが、漢方は今までの薬の概念を超えた、われわれの生命の営みを整える、体内環境を整備してくれる、というように現代医学とはまったく異なる医学ではないかと思います。それだけに、漢方という医学を見直すことで、われわれ人類の生命の営みのベースになりうる医学としての可能性を見いだしたいと思っています。

フレイル漢方薬理研究会ではいろいろな分野のスペシャリストが人参養栄湯を中心に漢方の可能性を検討しています。それらの成果は人参養栄湯の新たなメカニズムの解明に留まらず、現在の西洋医学とは異なる、新たな時代へ突入することにもつながると思っています。私は、多くの先生方と一緒に漢方の、さらには医学の新時代を築いていきたいと願っています。

#### COMMENT



フレイル漢方薬理研究会 代表世話人 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

肥満・糖尿病は、フレイルの重要な基礎疾患である。糖尿病はインスリンの分泌不全と作用不全が根幹をなすが、とりわけ後者のインスリン抵抗性が重要と考えられてきた。インスリン抵抗性改善薬としては、チアゾリン誘導体やビグアナイド剤が知られているが、糖尿病性網膜症・腎症・神経障害など、QOLや予後を悪化させる慢性合併症の克服には、新たなアプローチが必要である。

丸中先生はこの長年の懸案に、生体内の間質液pHという新たな角度から、インスリン抵抗性治療を可能にする素晴らしい研究成果を示された。OLETFラットやストレプトゾシン誘発糖尿病マウスにおいて、筋肉や脳内の間質液pHは大きく酸性に傾き、これがインスリンの受容体結合親和性や細胞内シグナリングを低

下させ、インスリン抵抗性の根幹をなすことを明らかにされた。さらに、最強の補剤とも称せられる人参養栄湯が、この糖尿病に伴う間質液アシドーシス・インスリン抵抗性と血糖コントロールを改善することを示された。人参養栄湯の抗糖尿病効果に関する臨床論文も散見されるが、このメカニズムの根底をなすものと思われ、長期投与効果の解析が待たれる。

アルツハイマー病は3型糖尿病とも称され、その関連性が注目されている。海馬を含む脳内間質液のアシドーシス・インスリン抵抗性の是正は、アミロイドβ分解酵素ネプリライシンやインスリン分解酵素(IDE)活性増加による脳内アミロイドの低下や、多様な神経伝達機能・神経活動の改善に繋がる可能性が期待される。

#### 漢方薬理·最前線

## 加味帰脾湯

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

帰脾湯は、厳用和の『厳氏済生方』(1253年)にある帰脾湯が原典であるが、ここでは白朮、茯苓、黄蓍、竜眼肉、酸棗仁、人参、木香、甘草、大棗、生姜の10味を構成生薬としており、現代の12味の帰脾湯とは異なっている。その後、『玉機微義』(1396年)で当帰が加味され、『内科摘要』(1529年)を含む『薛氏医案』(1600年頃)で遠志が加味され、現代と同じ構成の帰脾湯となっていた。さらに、『薛氏医案』内の諸書によって柴胡と山梔子が加味されて、現代と同じ加味帰脾湯となり、今日まで伝わっている。

加味帰脾湯の方剤薬理シリーズは1998年に報告されている<sup>1)</sup>ので、本稿ではそれ以降に報告された帰脾湯および加味帰脾湯に関する薬理試験についてまとめる。

#### 異常疾病行動モデル

Arakiら<sup>2)</sup>は、担がんマウスでの疾病行動に対する加味帰脾湯の作用を検討した。マウスに結腸腺がんColon 26 細胞を腹部皮内に投与し、その翌日から11日間連続して、生薬から調製した加味帰脾湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の約2倍量)を1日1回経口投与した。8日と12日目に自発運動、9日目に物体探索行動試験、10日目に社会的行動試験、11日目に強制遊泳試験を行った。正常群、がん細胞投与群(対照群)、がん細胞投与+加味帰脾湯投与群それぞれの間で、自発運動量には差が認められなかった。正常群と比較して対照群では、物体探索行動、社会的行動の抑制と、強制遊泳試験での無動時間の延長が有意に認められたが、それらは加味帰脾湯投与により有意な改善が認められた。がんの大きさは、対照群、加味帰脾湯投与群の間で差は認められなかった。

Arakiら³)は、細菌内毒素リポ多糖(LPS)によるマウスの疾病行動に対する加味帰脾湯の作用を検討した。マウスに生薬から調製した加味帰脾湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の約2、6倍量)を経口投与し、その1時間後に大腸菌由来LPSを腹腔内投与して、24時間行動を観察した。正常群、LPS投与群(対照群)、LPS投与+加味帰脾湯投与群それぞれの間で、自発運動量には差が認められなかった。正常群と比較して対照群では、物体探索行動、社会的行動の抑制と、強制遊泳試験での無動時間の延長が有意に認め

られたが、それらは加味帰脾湯投与群では有意に改善し、低用量投与群では3種の試験すべてで、高用量投与群では物体探索行動と無動時間で、それぞれ有意差が認められた。その後のマウスの脳の病理組織切片を調製し、視床下部傍室核と扁桃体中心核における神経細胞活動マーカーであるc-Fosの発現を免疫組織化学的に評価したところ、正常群と比較して対照群で増加していたc-Fosの発現量は、加味帰脾湯低用量投与群で有意な改善が認められた。

以上のことから、加味帰脾湯はがん自体には影響せず に、がんや炎症に伴う異常疾病行動を改善できる可能性が 示唆された。

#### 記憶障害モデル

Egashiraら<sup>4)</sup>は、ラットにおける空間作業記憶障害に対 する加味帰脾湯の作用を検討した。8方向放射状迷路を用 いて正しい餌の場所を覚えさせ、空間作業記憶を獲得させ たラットに対して、医療用加味帰脾湯エキス(以下KKTと する)(蒼朮配合、エキス原末か製剤か不明、エキス原末な らヒト常用量の約100分の1、33分の1量、製剤なら約 150分の1、50分の1量。原文での記載量から計算。量が 少ないのは、mgとgを間違えているから?)を経口投与し、 その30分後にスコポラミンを腹腔内に投与、さらにその 30分後に8方向放射状迷路で試験したところ、正常群と比 較してスコポラミンを投与した対照群では、空間作業記憶 が有意に低下していたが、それは加味帰脾湯の投与により 用量依存的に有意に改善した。同様に、空間作業記憶を獲 得させたラットにKKT(エキス原末ならヒト常用量の約10 分の1、3分の1量、製剤なら約15分の1、5分の1量。同上) を経口投与し、テトラヒドロカンナビノール(THC)を腹 腔内投与して、その60分後に試験したところ同様の結果 が得られ、加味帰脾湯は高用量投与群において有意な改善 が認められた。マウスに加味帰脾湯(エキス原末ならヒト 常用量の約33分の1、3分の1量、製剤なら約50分の1、 5分の1量)を投与し、その50分後にM1受容体作動薬であ るオキソトレモリンを腹腔内に投与して、10~20分後の 間に誘発された振戦行動を評価した。その結果、オキソト レモリンにより誘発された振戦行動に対して、加味帰脾湯

投与により用量依存的な増強が認められ、両群において有 意差が認められた。加味帰脾湯単独では振戦行動は誘発さ れなかった。

以上のことから、加味帰脾湯はシナプス後のコリン作動 性神経系を活性化させることにより、記憶障害を改善させ ることが示唆された。

#### アルツハイマー病モデル

Tohdaら5は、アルツハイマー病モデルマウスにおける 帰脾湯の作用を検討した。麻酔したマウスにアミロイド B (Aβ) 25-35を右脳室内に投与(対照群) し、その10日後から 生薬から調製した帰脾湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の 約0.6倍量)を1日1回3日間経口投与した。正常群には活 性のない逆配列Aβ35-25を脳室内に投与した。その後、1日 4回5日間モーリス水迷路試験を課したところ、正常群と 比較して対照群では、空間認知によりゴール台にたどり着 くまでの時間が有意に延長したが、それは帰脾湯投与群に おいて有意に回復していた。5回の水迷路試験の3日後に ゴール台を除いた水迷路試験を課し、60秒間自由に遊泳 させたところ、正常群と比較して対照群では、ゴール台が あった場所を通過する回数が有意に低下していたが、それ は帰脾湯投与群において有意に回復しており、記憶が保持 されていたことが示された。A B 25-35投与後25日目に物体 認識試験を課したところ、正常群と帰脾湯投与群では、獲 得試行後に行ったテスト試行で有意に探索行動が拡大し たが、対照群では獲得試行とテスト試行の差はなかった。 Aβ25-35投与後27日目に屠殺して脳を摘出、組織標本を作 成し、免疫染色したところ、神経損傷の指標となるリン酸 化ニューロフィラメントH(P-NF-H)の陽性領域では、海 馬CA1野の放線状層、歯状回の分子層と門、頭頂葉皮質、 嗅周皮質、線条体において、神経内分泌細胞のマーカーで あるsynaptophysinの陽性領域では海馬CA1野、CA3野 それぞれの上昇層と放線状層、歯状回の分子層において、 ミエリン塩基性蛋白の陽性領域では嗅周皮質において、正 常群と比較して対照群で有意な減少が認められたが、それ らは帰脾湯投与群において有意に回復していた。神経変性 疾患にみられる神経細胞死に関与するとされるμカルパイ ンの陽性領域では、正常群と対照群間で差は認められな かったものの、頭頂葉皮質と前頭皮質において帰脾湯投与 群で有意な減少が認められた。

Tohdaら<sup>6)</sup>とWatariら<sup>7)</sup>は、遺伝子組換えアルツハイマー病モデルマウスとして知られる5XFADマウスを用いて、加味帰脾湯の作用を検討した。5XFADマウスにKKT原末(白朮配合、ヒト常用量の約2倍量)を1日1回15日間経口投与し、その後、物体認識試験を課したところ、野生

型マウス群と5XFADマウスに加味帰脾湯を投与した群で は、獲得試行後に行ったテスト試行で有意の探索行動が拡 大したが、5XFADマウスに水を飲ませた対照群では獲得 試行とテスト試行の差はなく、低下した5XFADマウスで の物体認識記憶が加味帰脾湯投与により回復していたこ とが示された。その翌日、マウスを屠殺して脳を摘出、組 織標本を作成し、前頭皮質におけるA B 1-40/42 と P-NF-Hま たはsynaptophysinの二重染色によりAβプラーク内での 軸索終末の球状化または前シナプスの肥大を評価したと ころ、対照群と比較して加味帰脾湯投与群で有意な改善が 認められた。5XFADマウスに生薬から調製した加味帰脾 湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の約7倍量)を1日1回15 日間経口投与した翌日に屠殺し、大脳皮質を摘出、ホモジ ナイズし、アルツハイマー病の原因となるリン酸化tauを 脱リン酸化する酵素であるプロテインホスファターゼ2A の活性を評価したところ、野生型群と比較して、対照群で は活性が有意に低下していたが、加味帰脾湯投与群では有 意に回復していた。

以上のことから、帰脾湯および加味帰脾湯は、アルツハイマー病における脳神経軸索を保護し、記憶障害を改善させる作用があることが示唆された。

#### 睡眠障害

Itoら8は、ショウジョウバエでのパーキンソン病モデル での睡眠障害に対する加味帰脾湯の作用を検討した。野生 型ショウジョウバエに対して、羽化直後から一般用加味帰 脾湯エキス製剤(白朮配合、製剤を培地中に1.6mg/mL含 むように調製、ヒト常用量との換算は困難)を混合した餌 で飼育し、羽化3~5日目の間の睡眠行動を観察したとこ ろ、正常餌群と比較して加味帰脾湯投与群で夜間における 60分以上の長時間睡眠時間が有意に延長した。パーキン ソン病など神経変性疾患原因遺伝子とされるα-シヌクレ イン遺伝子を導入したショウジョウバエに対して、羽化か ら10~20日目の間に加味帰脾湯を混合した餌で飼育し、 18~20日目の間の睡眠行動を観察したところ、正常餌群 と比較して加味帰脾湯投与群で夜間における60分以上の 長時間睡眠時間が有意に延長し、1回あたりの睡眠時間も 有意に延長した。5分以上の短期間睡眠時間でも1回あた りの睡眠時間は有意に延長した。加味帰脾湯がパーキンソ ン病での睡眠障害に有効である可能性が示唆された。

#### 卵巣摘出モデル

島村ら<sup>9)</sup>は、卵巣摘出ラットでみられるホットフラッシュに対する加味帰脾湯の作用を検討した。ラットの両側

卵巣を摘出し、KKT原末(白朮配合、ヒト常用量の約2、5、9、18倍量)を7日間連続経口投与した。最終投与の1時間後、性腺刺激ホルモン放出ホルモン(LH-RH)アゴニストを脳室内投与し、直後に起こる尾皮膚温の一過的な上昇は、加味帰脾湯ヒト常用量の約5、9、18倍量投与により、用量依存的に有意な抑制が認められた。また、同様にLH-RHアゴニスト脳室内投与の直後に起こる直腸温の低下は、18倍量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、加味帰脾湯は更年期障害時のホットフラッシュに対して有用であることが示唆された。

Kanaiら<sup>10,11)</sup>は、ラットの骨減少症モデルでの加味帰脾 湯の作用を検討した。ラットの両側卵巣を摘出し、KKT 原末(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)を1日2回、1週 間に5日投与しながら6ヵ月間飼育した。大腿骨密度は、正常群と比較して卵巣摘出群で有意な低値を示したが、加味帰脾湯投与群では有意に回復していた。卵巣摘出前および正常群では、自発運動量において昼間と夜間の間で有意な差が認められたが、卵巣摘出から6ヵ月後では昼間と夜間の差がなくなった。これに対して、加味帰脾湯投与群ではその差が回復し、昼間と夜間の間で有意な差が認められた。1日あたりの自発行動量でも、卵巣摘出前と比較して卵巣摘出により有意に低下したが、加味帰脾湯投与群では有意に回復していた。以上のことから、加味帰脾湯は更年期における骨粗鬆症に対して有用である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)

24 日佳 ピノルに対する政府末(8との)					
	著者	使用動物	<b>投与量</b> (有意差のあった用量のみ記載)	<b>結果</b> (一部抜粋)	
異常疾病行動	Araki 5 <sup>2)</sup>	BALB/cマウス(♂) (8週齢、n = 8~13)	生薬から調製したエキス(白朮) O.3g/kg/日 経口投与(11日間)	担がんマウスでの物体探索行動、社会的行動(↑) 強制遊泳試験の無動時間(↓)	
モデル	Araki 5 <sup>3)</sup>	ddYマウス(♂) (8週齢、n = 8~11)	生薬から調製したエキス(白朮) 0.3、1.0g/kg 経口投与(単回)	LPS投与マウスでの物体探索行動、社会的行動(↑) 強制遊泳試験の無動時間(↓) 視床下部と扁桃体のc-Fos発現量(↓)	
	Egashira 5 <sup>4)</sup>	Wistarラット(♂) (7週齢、 <i>n</i> = 6~11)	KKT(蒼朮)原末か製剤か不明 1.0、3.0 or 10、30mg/kg 経口投与(単回)	スコポラミンおよびTHC誘発空間作業記憶障害を改善	
記憶障害モデル		ddYマウス(♂) (4週齢、n = 10)	同上 3.0、30mg/kg 経口投与(単回)	オキソトレモリン誘発振戦行動(†)	
	Tohdaら <sup>5)</sup>	ddYマウス(♂) (7週齢、n = 9)	生薬から調製した帰脾湯エキス(白朮) 0.1g/kg/日 経口投与(3日間)	空間学習と空間記憶および物体探索行動(↑) P-NF-H、synaptophysin、ミエリン塩基性蛋白の 各陽性領域での発現レベル(↑) 頭頂葉皮質と前頭皮質でのカルパイン発現レベル(↓)	
アルツハイマー病 モデル	Tohda5 <sup>6)</sup>	5XFADマウス(♂) (4~7週齢、n = 4、 8~11)	KKT原末(白朮)0.2g/kg/日 経口投与(15日間)	物体認識記憶(†) 前頭皮質中A $\beta$ プラーク内の軸索終末の球状化と前 シナプスの肥大( $\downarrow$ )	
	Watari 5 <sup>7)</sup>	5XFADマウス(♂) (9~11週齢、 n = 4~8)	生薬から調製したエキス(白朮) 0.5g/kg/日 経口投与(15日間)	大脳皮質中プロテインホスファターゼ2A活性(†)	
睡眠障害	Ito5 <sup>8)</sup>	ショウジョウバエ(♂) (羽化直後、 n = 16、30)	一般用加味帰脾湯エキス製剤(白朮) 1.6mg/mL混餌投与 (3~20日間)	野生型:長時間睡眠時間(↑) パーキンソン病型:長時間および短時間睡眠時間(↑	
卵巣摘出モデル	島村ら <sup>9)</sup>	Crj:CD(SD) ラット ( <sup>2</sup> ) ( 8週齢、 <i>n</i> = 7、10)	KKT原末(白朮) 0.5、1.0、2.0g/kg/日 経口投与(7日間)	LH-RHアゴニスト誘発 尾皮膚温(↓) 直腸温(↑)	
	Kanai 5 10, 11)	Wistarラット(♀) (8週齢、n = 8)	KKT原末(蒼朮)0.5g/kg/日 経口投与(1日2回週5日6ヵ月間)	大腿骨密度(↑) 夜間行動量(↑)	

#### 【参考文献】

- 1)鳥居塚和生: 方剤薬理シリーズ 加味帰脾湯. 漢方医学. 22: 196-202, 1998
- 2) Araki R, et al.: Kamikihito ameliorates tumor-induced sickness behavior in mice. Traditional & Kampo Medicine. 2: 93-96, 2015
- 3) Araki R, et al.: Kamikihito ameliorates lipopolysaccharide-induced sickness behavior via attenuating neural activation, but not inflammation, in the hypothalamic paraventricular nucleus and central nucleus of the amygdala in mice. Biol. Pharm. Bull. 39: 289-294, 2016
- 4) Egashira N, et al.: Kamikihi-to, a Kampo medicine, ameliorates impairment of spatial memory in rats. Phytother. Res. 21: 126-129, 2007
- 5)Tohda C, et al.: Kihi-to, a herbal traditional medicine, improves  $A\beta$  (25-35)-induced memory impairment and losses of neurites and synapses. BMC Complement Alternat Med. 8: 49, 2008
- 6)Tonda C, et al.: Kamikihi-to (KKT) rescues axonal and synaptic degeneration associated with memory impairment in a mouse model of Alzheimer's disease, 5XFAD. Int. J. Neurosci. 121: 641-648. 2011
- 7) Watari H, et al.: New treatment for alzheimer's disease, kamikihito, reverses amyloid- $\beta$ -induced progression of tau phosphorylation and axonal atrophy. Evid. Based Complement Alternat Med. 2014: 706487, 2014
- 8) Ito K, et al.: Effects of kamikihito and unkei-to on sleep behavior of wild type and parkinson model in Drosophila. Frontiers Psychiatry. 8: 132, 2017
- 9)島村美智枝 ほか: ラットhot flushモデルに対する加味帰脾湯, 加味逍遥散および桂枝茯苓丸の効果. 和漢医薬学雑誌. 14: 219-226, 1997
- 10)金井成行 ほか: 実験的骨減少症に対する加味帰脾湯の効果. 日東医誌. 53: 329-334, 2002
- 11)Kanai S, et al.: Effect of kami-kihi-to (jia-wei-gui-pi-tang) for experimental osteopenia. Am. Chin. Med. 33: 41-48, 2005

## 痔核・裂肛の排便管理に対する乙字湯の有用性

所沢肛門病院(埼玉県) **栗原 浩幸、赤瀬 崇嘉、中村 圭介、高林 一浩、赤羽根 拓弥、** 金井 慎一郎、金井 忠男、金井 亮太\*

※現所属:かないクリニック(埼玉県)

痔核や裂肛の悪化因子の一つとして便秘があげられる。今回、保存的治療が適応となる便秘を伴う痔核・ 裂肛の患者に乙字湯を投与したところ、試験開始時と比べ2週後では疼痛、出血、便の状態、排便回数が有意 に改善した。また、乙字湯投与群と対照群についてそれぞれの変化量を比較したところ、便の状態と排便回数 に有意な差が認められた。乙字湯は便秘を伴う痔核や裂肛の排便管理に対する有用性が示唆された。

#### Keywords 痔核、裂肛、便秘、乙字湯

#### はじめに

肛門疾患の割合は、痔核が約60%、裂肛が約15%、痔瘻が約10%となり、これら三大痔疾患が肛門疾患の約85%を占めている。このうち、痔核と裂肛に共通する悪化因子の一つとして便秘があり、排便管理を行うことでこれら疾患の悪化抑制へとつながる。乙字湯は痔核、裂肛、便秘に対し効能・効果を有し、便秘や痔核の保存的治療・術後管理に使用されている漢方薬である。

今回、保存的治療が適応となる便秘を伴う痔核・裂肛の 患者に対して、乙字湯の効果を検討したので報告する。

#### 対 象

2017年4月~7月に当院外来を受診した便秘を伴う痔核もしくは裂肛患者で、保存的治療が適応となる60例のうち、2週後に経過を追えた23例(乙字湯投与群9例、対照群14例)について検討した。

#### 方 法

患者を来院順に乙字湯投与群(以下、乙字湯群)と対照群の2群に割り付け、乙字湯群についてはクラシエ乙字湯エキス細粒 6.0g/日 分2で2週間以上投与し、投与開始時と2週後で効果を比較検討した。なお、全例にトリベノシド・リドカイン軟膏を投与し、乙字湯以外の漢方薬や下剤の投与は禁止した。評価項目は排便回数および自覚症状(疼痛、出血、便の状態)で、症状スコアを用いて評価した(表1)。

#### 結 果

患者背景を**表2**に示す。全項目において両群間に有意差 を認めなかった。

対照群は投与開始時と比べ、2週後では疼痛、出血において有意な改善が認められた(図1)。一方、乙字湯群は投与開始時と比べ、2週後では疼痛、出血、便の状態、排便回数において有意な改善が認められた(図2)。スコアの変化量は便の状態と排便回数において乙字湯群が有意に良好な結果を示した。また、疼痛・出血については有意差を認めなかったものの、乙字湯群でスコアの変化量が多かった(図3)。

表1 症状スコア

	3	2	1	0
排便回数	6回以上/日	4~5回/日	2~3回/日	0~1回/日
疼痛	我慢できない 痛み	痛みが我慢 できる	軽い痛み	なし
出血	ほとばしる 程度	ポタポタ たれる程度	紙につく程度	なし
便の状態 硬便		普通便	軟便	下痢

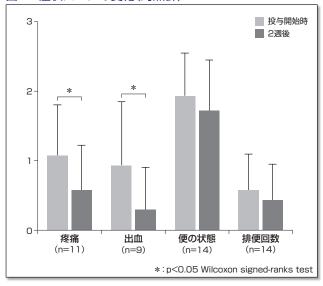
#### 表2 患者背景

	乙字湯群 n=9	対照群 n=14		
年 齢	55.6±15.9	53.6±17.0		
性別	男6/女3	男5/女9		
診断名	痔核2 裂肛6 併発1	痔核 6 裂肛 7 併発 1		
併用薬 (重複あり)	トリベノシド・ リドカイン軟膏 9	トリベノシド・ リドカイン軟膏 14 ヒドロコルチゾン・ フラジオマイシン配合剤 1		

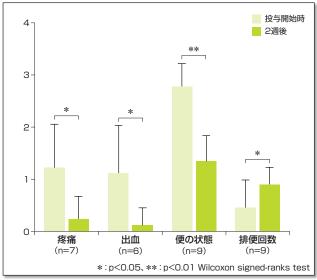
いずれも有意差なし(mean $\pm$ SD、 $\chi^2$ 検定、Student's t-test)

なお、投与期間中、乙字湯による有害事象は認められな かった。

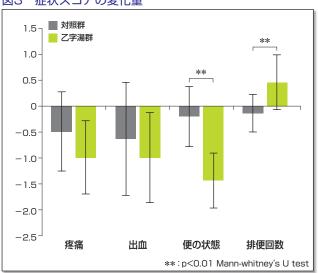
#### 図1 症状スコアの変化(対照群)



#### 図2 症状スコアの変化(乙字湯群)



#### 図3 症状スコアの変化量



#### 考 察

痔核や裂肛の原因の一つとして便秘があげられ、特に裂 肛は64%が慢性便秘によるものと報告されている1)。 一方、痔核は便秘との関連についてはエビデンスが乏しい とされているが、便秘による怒責の増加やトイレでの着座 時間の増加は痔核を悪化させる可能性がある。さらに痔核 や裂肛は排便時に痛みが生じる場合があるために排便を 控え、便秘を助長するといった悪循環が生じる。このた め、便秘を改善し肛門への負担を軽減することが、痔核や 裂肛の治療をするうえで重要となる。

乙字湯は江戸時代に日本で作られた処方で、痔核や裂 肛、便秘に対し効能・効果を有する。構成生薬の大黄はセ ンノシド類を含有しており、蠕動運動亢進による排便作用 を有する。また、大黄、黄芩、甘草、柴胡、升麻には抗炎 症作用、甘草には止痙・鎮痛作用、当帰には潤腸し便を軟 化させる作用と血流を改善しうつ血性腫脹を除く作用、柴 胡と升麻の組み合わせでは肛門支持組織の緊張を高める 作用があり、慢性便秘症<sup>2)</sup>や痔核の保存的治療<sup>3,4)</sup>などに 対する有効性も報告されている。

本検討では、乙字湯群のみに便の状態と排便回数の有意 な改善を認め、またスコアの変化量においても同2項目に おいて両群間に有意差が認められたことから、これらは乙 字湯の作用によるものと考えられた。一方、疼痛と出血に ついては両群間に有意差が認められなかったものの乙字 湯群で改善量が多かった。乙字湯の痔核に対する疼痛や出 血に対する効果<sup>3,4)</sup>について報告されているが、これを裏 づけるものと考えられる。

安全性において、一般的にセンノシド配合製剤などの大 腸刺激性下剤では腹痛や下痢が出現する可能性があるが、 本検討ではそのような有害事象は認められなかった。以上 のことから、痔核・裂肛の排便管理に対する乙字湯の有用 性が示唆された。

#### 〔参考文献〕

- 1) 日本大腸肛門病学会編: 肛門疾患 (痔核・痔瘻・裂肛) 診療ガイドライン 2014年版. 南江堂: 46-48, 2014
- 2) 内間恭武: 慢性便秘症に対する乙字湯の臨床効果. 医学と薬学 72: 869-878, 2015
- 3) 吉雄敏文 ほか: 内痔核に対する乙字湯の臨床効果. 新薬と臨牀 40: 2087-2096 1991
- 4) 遠藤 剛: 痔核の薬物療法における乙字湯の使用経験. Prog. Med. 17: 2154-2156, 1997

#### 【文献レビュー】

## スギ花粉症に対する小青竜湯の有用性の検討

原著論文 スギ花粉症に対する小青竜湯の有用性の検討. 医学と薬学 68: 991~998, 2012

#### 医療法人 青雄会 あおやまクリニック(愛知県) 神門 宏和、安井 健二、青山 重雄

花粉症治療において、眠気や倦怠感などの副作用発現が比較的少ない漢方薬による治療に期待が寄せられている。 われわれは花粉症治療において代表的な漢方薬である小青竜湯の錠剤について、鼻噴霧用ステロイド薬、点眼薬と の併用治療の有用性を検討した。その結果、眠気や倦怠感、インペアードパフォーマンスを重視する治療を希望す る患者に対して小青竜湯エキス錠は有用な治療手段であることを確認した。

#### Keywords 小青竜湯、スギ・ヒノキ科花粉症、錠剤、インペアードパフォーマンス

#### はじめに

近年、花粉症患者の増加は著しく、特にスギ花粉症の有病率の高さと症状の強さはしばしば社会問題として取り上げられている。「鼻アレルギー診療ガイドライン2009年版」(以下、ガイドライン)では、重症度に応じた治療法の選択が推奨されており、副作用発現が比較的少ない漢方薬による治療に期待が寄せられている。当クリニックでは症状に応じて漢方治療を中心に鼻噴霧用ステロイド薬や点眼薬との併用療法を行っている。

今回、小青竜湯のスギ・ヒノキ科花粉症に対する有用性 を、患者からの希望が多い錠剤で検討したので報告する。

#### 対 象

平成23年2月28日から4月2日\*\*の期間に当クリニックを受診し、スギ・ヒノキ科花粉症と診断され、その証や症状を考慮して小青竜湯が選択された症例のうち、本調査に同意が得られた11症例(男性4例、女性7例、平均年齢39.7±12.9歳)とした。

#### 薬剤

クラシエ小青竜湯エキス錠(EKT-19)を1回6錠1日3回 食前・食間に投与した。症状の程度や希望に応じて、鼻噴 霧用ステロイド薬(1回各鼻腔に2噴霧を1日1回投与)、点 眼薬(1回1~2滴を1日4回点眼)を併用することとした。

#### 方 法

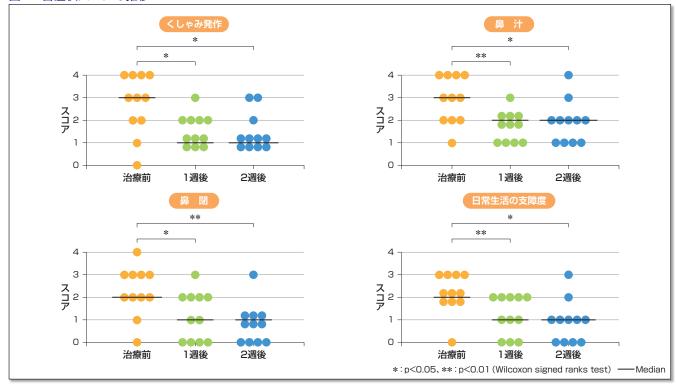
ガイドラインのアレルギー性鼻炎症状の重症度分類と各症状(くしゃみ発作、鼻汁、鼻閉、日常生活の支障度)の程度を基に作成した問診票を用いて、薬剤投与前と投与1週間後、2週間後の状態を調査した。問診票から各症例の薬剤投与前後の重症度をガイドラインの重症度分類に従い判定し、各症例の治療効果は重症度の推移からガイドラインの治療効果の判定に従い評価した。また、全症例における各症状の程度の推移を問診票のスコアから評価した。

※平成23年の愛知県内におけるスギ・ヒノキ科花粉の総飛散数は 133,569個/cm²で、平年の約3倍であった。

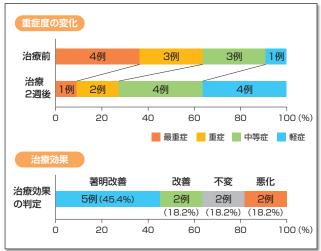
#### 表症例一覧

症例	性別	年齢	病 型	治療開始前の 重症度	治療2週後の 重症度	治療効果の 判定	併用薬
1	男	26	くしゃみ・鼻漏	最重症	中等症	著明改善	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液
2	女	55	くしゃみ・鼻漏	重 症	軽 症	著明改善	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、オロバタジン塩酸塩点眼液
3	女	41	くしゃみ・鼻漏	中等症	中等症	不 変	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、オロパタジン塩酸塩点眼液
4	女	39	くしゃみ・鼻漏	軽 症	重 症	悪化	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、オロパタジン塩酸塩点眼液
5	男	35	充全型	重 症	中等症	改善	なし
6	女	57	充全型	中等症	重 症	悪化	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、オロバタジン塩酸塩点眼液
7	女	17	充全型	最重症	中等症	著明改善	フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、オロバタジン塩酸塩点眼液
8	男	42	くしゃみ・鼻漏	最重症	軽 症	著明改善	モメタゾンフランカルボン酸エステル水和物点鼻液、アシタザノラスト水和物点眼液
9	男	30	くしゃみ・鼻漏	最重症	最重症	不 変	フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液
10	女	38	充全型	重 症	軽 症	著明改善	フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、オロバタジン塩酸塩点眼液
11	女	57	充全型	中等症	軽 症	改善	フルチカゾンフランカルボン酸エステル点鼻液、オロバタジン塩酸塩点眼液

#### 図1 各症状スコアの推移



#### 図2 重症度の変化および治療効果



#### 結 果

11症例の結果を表に、全症例の症状別スコアの推移を 図1に示す。また、重症度の変化および治療効果を図2に 示す。本調査において有害事象は認められなかった。

#### 考察

鼻アレルギーの薬物療法は多くの薬剤が開発されているが、対症療法または発作予防にとどまり、根治療法には

至っていない。一方、漢方治療としては小青竜湯や麻黄附子細辛湯、麻黄湯、葛根湯、葛根湯加川芎辛夷などが用いられている。特に小青竜湯は、鼻アレルギーの代表的な処方として知られており、その有用性に関する報告は多い。

また、漢方薬に対する患者の意識およびコンプライアンスに関する調査では、1日の服用回数は2回、剤型は錠剤を希望している患者が多かったとの報告がある。当クリニックでは患者とのコミュニケーションを図り、患者の意思決定による治療を行っており、漢方薬についても分2・分3の細粒剤や顆粒剤、錠剤など患者のライフスタイルや希望に合わせた処方を行っている。

今回の調査で用いた小青竜湯エキス錠は、細粒剤や顆粒剤と同様の有用性と高い服薬コンプライアンスの維持が確認された。眠気や倦怠感、インペアードパフォーマンスを重視する治療を希望する患者に対して、小青竜湯エキス錠などの漢方薬治療は有用な手段と考えられる。

[本稿は、「医学と薬学」に掲載された論文を、著作権に配慮し許可を得て 掲載したものです。]

## 消化器症状を伴うレストレスレッグス症候群に 抑肝散加陳皮半夏が有効であった2症例

#### 医療法人 好寿会 美原病院(大阪府) 正山 勝

下肢の異常感覚に対しては抑肝散が有効であったが、抑肝散加陳皮半夏に変更することで残存する嘔気、 食欲低下などの消化器症状が消失した2例を報告する。消化器症状を伴うRLSには抑肝散加陳皮半夏が有用 な場合があり、肝気横逆による脾胃の失調、痰飲などの病態と考えられた。

#### Keywords 抑肝散加陳皮半夏、レストレスレッグス症候群、消化器症状

#### はじめに

レストレスレッグス症候群(以下、RLS)は下肢を中心とした異常感覚、どうしても足を動かしたいという耐え難い運動欲求などで特徴づけられる睡眠関連疾患である。正確な機序はいまだ明らかになっていないが中枢ドパミン神経系の機能障害、鉄代謝障害、遺伝的要因が主な仮説として考えられている。軽症例では体調管理や適度な運動、生活指導などの非薬物療法が有効であり<sup>1)</sup>、漢方薬の報告例も多岐にわたる。今回、消化器症状を伴うRLSに抑肝散加陳皮半夏が有効であった症例を経験した。

#### 症例 1 59歳 女性

【診 断】 双極性感情障害

【経 過】 58歳時に抑うつ状態から躁状態を呈し、オランザピン20mg、アリピプラゾール24mg、フルニトラゼパム2mg、エスタゾラム2mgなどの処方を行い躁状態は消失した。その数ヵ月後にアリピプラゾールを漸減中止し、続いて3週間後にフルニトラゼパムを2mgから1mgに減量した。アリピプラゾールの中止から約1ヵ月後に夜間の中途覚醒と下肢不快感が出現した。RLSと診断し抑肝散エキス2.5g/日、クロナゼパム0.5mg頓服を3週間継続したところ、下肢不快感、不眠は改善したが胸部不快感(胸やけ、食べたものが逆流する感覚)が出現した。

【**漢方医学的所見】 舌診**:舌形胖大、歯痕+、黄苔+、裂紋、舌質は淡紅でやや舌尖紅。

**脈診**:軽按、虚実中間、数脈。

腹診:腹力弱、明らかな所見なし。

裏熱虚証、肝陽上亢、痰飲と考え、抑肝散2.5g/日を抑 肝散加陳皮半夏エキス3.75g/日に変更した。変更後、1週 間~10日程度で食物が逆流する感覚、胸部の気持ち悪さ は消失し、2週間程度で下肢の不快感も認めなくなった。 中途覚醒はあるが、楽に眠れるとのことであった。

#### 症例 2 53歳 女性

【診 断】 統合失調症

【既往歴】 糖尿病、高血圧、アルコール依存症

【経 過】 30歳代以降から統合失調症の診断で精神科病院に複数回の入院歴があるが断酒を続け睡眠、食欲も問題なく安定した状態であった。53歳時から当院の通院を開始した。糖尿病、高血圧で内科に通院中であり、当院からはリスペリドン8mg、バルプロ酸Na600mg、レボメプロマジン50mgの他、モサプリド15mg、ロラゼパム1.5mg、ベザフィブラート400mg、プロメタジン50mg、オメプラゾール20mg、センナエキス240mgを処方していた。数年前から食欲低下、不安、夜間の下肢不快感、不眠を時々認めていたが、53歳時に毎日認めるようになった。夜間に両下肢や背中に違和感があり、「背中や両足がぞくぞくして眠れない」とのことであった。RLSを疑い抑肝散エキス2.5g/日頓服を処方したところ、3週間後には下肢不快感は改善したが、食欲低下、不安、入眠困難、中途覚醒は持続した。

【漢方医学的所見】 体格は中等度。

舌診: 胖大、淡紅、舌中央に白黄苔。

脈診:細、左寸脈で低下、68/分

**腹診**:腹力弱、両側胸脇苦満軽度、心下痞+、臍上悸軽度。 体は暑い。吐き気、胸やけはなし。

肝胃不和による食欲低下、痰飲と考え、抑肝散加陳皮半夏エキス7.5g/日を処方したところ、2週間後には不安、食欲低下が改善し、さらに4週間後には夜間の中途覚醒が

減少した。下肢の不快感の頻度が週に1回程度となり、数週間後には認めなくなった。

#### 考察

#### 診断について

提示した症例はRLSの診断基準(IRLSSG 2014)<sup>2)</sup>の4つの基本症状を満たしており、抗精神病薬によるアカシジアなど他の状態を除外できることからRLSと診断できる。症例では中枢ドパミン神経系の拮抗薬を服用中であったことから一次性RLSあるいは抗精神病薬による二次性RLSが考えられた。

#### 漢方、中医学でのRLS

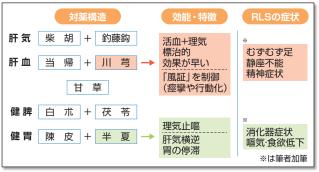
わが国でのRLSの漢方治療に関する報告をみると、抑肝散<sup>3-5)</sup>、抑肝散加陳皮半夏<sup>6)</sup>、加味逍遙散<sup>7)</sup>を含むさまざまな方剤が報告されている。抑肝散が有効なRLSは肝風内動、肝陽上亢、肝気鬱結、肝血虚などの病態と考えられている。本症例のようにRLSに続いておこる消化器症状は肝気横逆で脾胃の失調、痰湿をきたした状態と解釈できる。

現在の中医学領域においてRLSは痺証、寒邪、痰湿による経絡の阻滞、肝気鬱結、肝血虚、瘀血、肝腎陰虚などさまざまな病態に分類されている<sup>8</sup>。肝気鬱結に対する方剤としては加味逍遙散があげられているが、わが国では抑肝散、抑肝散加陳皮半夏の報告が目立つ印象であり、これは成人や高齢者に対し臨床で応用されているわが国の実情を反映したものかもしれない。

#### 「対薬理論」による抑肝散加陳皮半夏の特徴とRLSの考察(図)

松橋の唱える「対薬理論」<sup>9)</sup>によると抑肝散加陳皮半夏では加味逍遙散の白芍が川芎に入れ替っており、川芎は痙攣や行動化といった「風証」を制御する。白芍は肝血虚を補うことに力を入れて本治でじっくり治すが、川芎は活血と理気に力を入れて標治的に早く症状をとるとされている。抑肝散加陳皮半夏は下肢の異常感覚、静座不能による下肢の運動、焦燥感などの精神症状の早期な改善や頓服での効果が期待できる。また、茯苓+白朮(健脾)は抑肝散と共通しているが、さらに胃を動かして停滞を防ぐ理気止嘔の対薬である陳皮+半夏(健胃)が加わり脾と胃の両方に対応できる

#### 図 抑肝散加陳皮半夏の対薬構造(松橋)とRLSの関連



構成となっている。嘔気、食欲低下などの消化器症状にも注意を払えばRLSの臨床でも使用する機会が多いと思われる。

症例の特徴はRLSの経過中に嘔気、食欲低下などの消化器症状を伴っていたことであり、抑肝散から抑肝散加陳皮半夏に変更後、RLSと消化器症状が速やかに改善した。RLSの原因として、吸収不良症候群、胃切除後などにより、鉄の吸収が障害されることがあげられる<sup>10)</sup>が、過敏性腸症候群、小腸細菌増殖症候群との合併が多いとの報告もあり、セロトニンなどの神経伝達物質の変化による脳腸相関の機序なども考えられる<sup>11,12)</sup>。

症例の消化器症状は、向精神薬の離脱症状、慢性胃炎の合併なども考えられるが、RLSの経過に一致して症状が出現しており、ドパミン神経系の変調が嘔気や食欲低下に影響することも考えられた。

#### 結 語

消化器症状を伴うRLSでは、肝気横逆による脾胃の失調、 痰飲に対して抑肝散加陳皮半夏が有用な場合がある。同剤は 下肢の不快感、焦燥感、嘔気、食欲低下などの症状に対して頓 服や、標治的に素早く対応するのに適していると考えられた。

#### [参考文献]

- 水野創一 ほか:【高齢者の睡眠とその障害】レストレスレッグス症 候群. Advances in Aging and Health Research 2016: 131-139, 2017
- 2) Allen RP, et al.: Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria--history, rationale, description, and significance. Sleep Med 15: 860-873, 2014
- 3) Kawabe K, et al.: Nocturnal eating/drinking syndrome with restless legs syndrome caused by neuroleptics improved by Yi-Gan San add-on treatment: a case report.Clin Neuropharmacol 35: 290-291, 2012
- 4)盛岡頼子: 成城漢方雑話 抑肝散の3症例. 漢方の臨床 62: 1516-1519, 2015
- 5) Shinno H, et al.: Successful treatment of restless legs syndrome with the herbal prescription Yokukansan. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34: 252-253, 2010
- 6) 石川利博: レストレスレッグス症候群にコタロー抑肝散加陳皮半夏 が有効であった2症例. 漢方研究 528: 380-381, 2015
- 7) 中畑 元 ほか: 加味逍遙散が奏効したRestless legs syndrome (む ずむず脚症候群) の1例. 日本東洋心身医学研究 19: 42-46, 2004
- 8) Yan X, et al.: Traditional Chinese medicine herbal preparations in restless legs syndrome (RLS) treatment: a review and probable first description of RLS in 1529. Sleep Med Rev 16: 509-518, 2012
- 9) 松橋和彦: 漢方の美しさ. 〜対薬理論でみた方剤学〜. 第66回日本 東洋医学会学術総会 ランチョンセミナー5 記録集. クラシエ薬品株 式会社: 2015
- 10) 黒岩義之 ほか: 日本神経治療学会治療指針作成委員会 (編). 標準的 神経治療 Restless legs症候群. 神経治療学 29: 71-109, 2012
- 11) Basu PP, et al.: Prevalence of restless legs syndrome in patients with irritable bowel syndrome. World J Gastroenterol 17: 4404-4407, 2011
- 12) Weinstock LB, et al.: Restless legs syndrome is associated with irritable bowel syndrome and small intestinal bacterial overgrowth. Sleep Med 12: 610-613, 2011

## Mini-scarを防ぐ痤瘡の漢方治療

#### ほう皮フ科クリニック(岡山県) 許 郁江

尋常性痤瘡は人口の90%が経験する皮膚疾患だが、医療機関を受診する痤瘡患者は10%に過ぎず、受診した患者の満足度も十分とは言えない。また、痤瘡瘢痕も多くの患者が気にする症状だが治療法は確立されていない。痤瘡の炎症期に積極的な治療を行うことが痤瘡瘢痕形成予防に繋がると考えられ、患者のQOL改善にもなる。今回、十味敗毒湯とBPO製剤を中心とした併用療法の有用性について対照群との比較検証を行ったので報告する。

#### Keywords 十味敗毒湯、BPO製剤併用療法、尋常性痤瘡

#### はじめに

尋常性痤瘡は、思春期以降に発症する顔面、胸背部毛包脂腺系を場とする脂質代謝異常、角化異常、細菌の増殖が関与する慢性炎症性疾患である。日本では人口の90%が経験する皮膚疾患だが、医療機関を受診する痤瘡患者は10%に過ぎず、受診した患者の治療に対する満足度も十分とは言えない<sup>1)</sup>。「尋常性痤瘡治療ガイドライン2017」(以下、ガイドライン)において、急性炎症期では患者のQOL改善のためにも炎症に対する積極的な治療が求められている。

QOLへ影響を及ぼす要因の1つとして痤瘡瘢痕があり、日本で行った尋常性痤瘡患者の調査(240例)では、90.8%の患者がmini-scarを有しており、瘢痕があった患者群では、初期治療を医療機関で受けず、洗顔・化粧品・OTC薬品等を使用し対処を行っていた<sup>2)</sup>。このことから

#### 表 患者背景

	十味敗毒湯 併用群	対照群	
性別 (男性/女性)	O例/14例	2例/9例	
年齢(歳)	21.6±4.1(15~31)	23.1±7.2(12~41)	
BMI	20.0±1.9	21.1±2.8	
罹病期間 (月)	1ヵ月~8年6ヵ月	1ヵ月~20年	
合併症	無:14例 有: O例	無:7例 有:2例 (慢性蕁麻疹、アトビー性皮膚炎) ※不明2例	
併用薬剤 ※重複あり	〈外用薬〉アダパレン/過酸化 ベンゾイル 12例、アダパレ ン 1例、クリンダマイシン/ 過酸化ベンゾイル 1例、 オゼノキサシン 1例 〈内服薬〉ロキシスロマイシン 3例、ミノサイクリン 1例	〈外用薬〉アダパレン/過酸化 ベンゾイル 3例、過酸化ベン ゾイル 6例、クリンダマイ シン/過酸化ベンゾイル 2例 〈内服薬〉ミノサイクリン 2例、ビラスチン 1例、ベポ タスチン 1例	
併用療法	無:11例 有: 3例 保湿剤(ヘパリン類似物質)	無:8例 有:3例 保湿剤(ヘパリン類似物質)	

も、痤瘡瘢痕を防ぐためには、早期に医療機関を受診し、 炎症を早く軽快させることが重要であると考えられる。

当院では早期に炎症を軽快させ、痤瘡瘢痕を防ぐことを 目的に十味敗毒湯と過酸化ベンゾイル(BPO)製剤を中心 とした併用療法を行っている。そこで今回、その有用性に ついて対照群との比較検討を行ったので報告する。

#### 対象と方法

2017年2月から7月にかけて当院を受診した尋常性痤瘡の患者25例を対象とした。対象患者を十味敗毒湯併用群14例と対照群11例の二群に分けた。十味敗毒湯併用群にはクラシエ十味敗毒湯エキス細粒(KB-6、6.0g/日・分2)を原則8週間投与した。

調査方法としては投与開始前、投与2週後、4週後、8週後に、痤瘡瘢痕の数を観察、痤瘡の重症度、患者QOLをスコア評価した。痤瘡瘢痕は林が作成した分類を用いて数えた<sup>2)</sup>。痤瘡の重症度はガイドラインを参考とした重症度により5段階(4:最重症、3:重症、2:中等症、1:軽症、0:ほぼ消失・消失)で評価、患者QOLはDLQIで評価した<sup>3)</sup>。統計学的解析は、群内の痤瘡の重症度、DLQIの評価に

統計学的解析は、群内の痤瘡の重症度、DLQIの評価にはWilcoxon signed-ranks testを用い、二群間の変化量の差についてはMann-Whitney U-testを用いて検討した。

#### 結 果

#### 1. 患者背景

患者背景を表に示した。

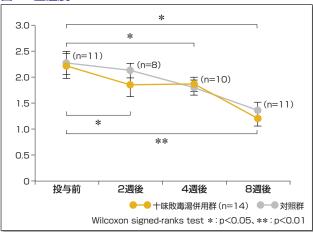
#### 2. 重症度

十味敗毒湯併用群では2週後より、対照群は4週後より 重症度が改善した(**図1**)。

#### 3. 痤瘡瘢痕

8週後においてmini-scar、萎縮性瘢痕の個数に両群と も有意差は無かった(図2)。しかし、mini-scarの変化量 の差をみると、十味敗毒湯併用群は対照群と比較して増加

#### 図1 重症度





の抑制が有意に認められた(図3)。肥厚性瘢痕があった症 例は1例のみであった。

#### 4. 患者OOL

十味敗毒湯併用群ではDLQI総スコアは2週後から有意 な改善が認められた(図4)。対照群では6例しかアンケー トが取れず、有意な変化は認められなかった(データ示さず)。

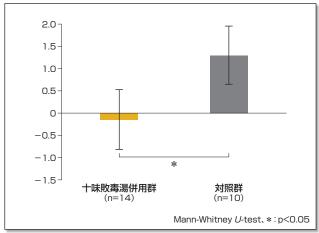
#### 5. 安全性

本試験中を通して十味敗毒湯に関連すると考えられる有 害事象は認められなかった。

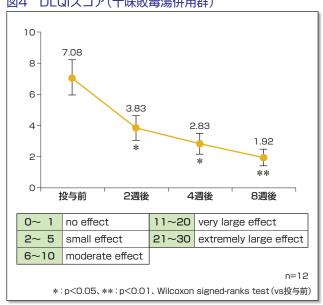
#### 考

尋常性痤瘡は「青春のシンボル」と言われるように、疾患 としての認識が十分でないために治療に対して軽視され、 医療機関を受診する患者が11.8%に過ぎない4)。2016年 に実施されたインターネット調査においても50、受診しな

#### 図3 Mini-scar変化量



#### 図4 DLQIスコア(十味敗毒湯併用群)



## <mark>漢方</mark>臨床 レポート

い理由が「自然治癒を期待して待つ」が最も多く、痤瘡の症状の改善がない場合でも医療機関に受診しないと回答した割合が男性63.4%、女性50.3%という結果であった。また、医療機関受診時の総合満足度で「非常に満足」との回答は男性9.5%、女性10.8%であり、アダパレン、BPO製剤、抗菌薬など尋常性痤瘡の治療法は確立されているにも関わらず必ずしも高いと言えない値になっている。

痤瘡瘢痕は男性で約60%、女性で約80%5が気にしている症状であり、治療はステロイド局注、外科的処置、充填剤注射、ケミカルピーリング、レーザー治療、漢方薬(柴苓湯)などがあるが、未だに治療法は確立されておらず、元に戻す方法が現時点ではない。そのため、痤瘡瘢痕を残さない痤瘡治療を行うことが重要であり、痤瘡の炎症期に積極的に治療することが痤瘡瘢痕形成予防に繋がると考えられている。

痤瘡瘢痕の分類法としてJacob分類<sup>6)</sup>やECCA分類<sup>7)</sup>が用いられてきたが、いずれも萎縮性瘢痕を形状によって分類している。しかし、形状による分類は専門家の間でも評価が異なることが問題となっていたため、最近では直径のみによる分類法が国際的にも確立されつつある<sup>8)</sup>。日本においても林らが直径による分類を作成しており<sup>2)</sup>、すべての隆起性瘢痕を肥厚性瘢痕、陥凹性瘢痕をmini-scar(直径0.5~2mm)と萎縮性瘢痕(直径2mm以上)にわけている。

十味敗毒湯は10の生薬から構成された漢方薬であり、以前より尋常性痤瘡に用いられている。本調査では、林らが作成した分類<sup>2)</sup>を用いて痤瘡瘢痕の経過を観察したが、8週後において対照群はmini-scarの数が増加傾向であったが、十味敗毒湯併用群では増加していなかった。痤瘡瘢痕は炎症性痤瘡を経て形成されるため、十味敗毒湯による2週後からの皮疹重症度スコアの改善によりmini-scarの増加の抑制につながったと考えられる。十味敗毒湯のもつ抗菌作用<sup>9)</sup>、エストロゲン様作用<sup>10)</sup>、皮脂合成抑制作用<sup>11)</sup>、抗酸化作用<sup>9,12)</sup>、抗炎症作用(TLR2発現抑制作用<sup>13)</sup>)などが寄与したと考えられる。炎症を早期から抑えることにより患者QOLの改善にもつながっている。

アダパレンやBPO製剤は副作用症状の発現によりアドヒアランスの低下につながることがあり、十味敗毒湯は併用することでBPO製剤単独よりも赤みスコアを低下させる報告や<sup>14)</sup>、アダパレンによる皮膚水分量の低下抑制や掻破回数抑制の報告があるが<sup>15)</sup>、本調査ではアダパレンやBPO製剤による皮膚の乾燥、皮膚炎といった症状は2週後に両群とも数例認められたが、群間差はなかった(データ示さず)。mini-scar形成予防のためには患者のアドヒアラ

ンスを向上させることも重要である。患者の治療に対する モチベーションを高めるために皮膚刺激を軽減すること も対策の1つと考える。今回は症例数が少なかったため十 味敗毒湯が副作用発現やアドヒアランス向上にも寄与す るか検討できなかったが、今後症例数を増やしてさらなる 検討を行いたい。

#### まとめ

尋常性痤瘡の治療では、早期から積極的に治療し、炎症を素早く抑制して痤瘡瘢痕の形成を予防することが重要である。今回の結果から、BPO製剤だけでなく十味敗毒湯を併用することで炎症を素早く抑え、痤瘡瘢痕 (miniscar) 形成を予防できることが示唆された。

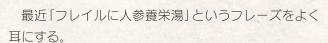
#### [参考文献]

- 1) 林 伸和 ほか: 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017, 日皮会誌 127: 1261-1302, 2017
- Hayashi N, et al.: Prevalence of scars and "mini-scars", and their impact on quality of life in Japanese patients with acne.
  J Dermatol 42: 690-696, 2015
- 福原俊一編.皮膚疾患のQOL評価. DLQI、Skindex29日本語版マニュアル. 照林社、東京、2004
- 4) 林 伸和 ほか: 本邦における尋常性痤瘡のアンケートによる疫学的 調査成績. 日皮会誌 111: 1347-1355, 2001
- 5) 川島 真 ほか: 一般人を対象とした, 痤瘡とその対処方法に関する インターネット調査. 日臨皮会誌 34: 732-741, 2017
- 6) Jacob CI, et al.: Acne scarring: a classification system and review of treatment options. J Am Acad Dermatol 45: 109-117, 2001
- 7) Dreno B, et al.: ECCA grading scale: an original validated acne scar grading scale for clinical practice in dermatology. Drematology 214: 46-51, 2007
- 8) Kang S, et al.: New Atrophic Acne Scar Classification: Reliability of Assessments Based on Size, Shape, and Number. J Drugs Dermatol 15: 693-702, 2016
- 9) 遠野弘美 ほか: 尋常性ざ瘡治療における十味敗毒湯の桜皮配合の意 義. 別冊BIO Clinica 3: 124-131, 2014
- 10) 遠野弘美 ほか: 桜皮および桜皮エストロゲン受容体β結合能の評価. 薬誌 130: 989-997, 2010
- 11) 篠原健志 ほか: 十味敗毒湯および桜皮の皮脂合成に対する作用. 医学と薬学 73: 579-583, 2016
- 12) Nomoto M: A Study on the Mechanisms of Action of Jumihaidokuto for Patients with Acne: The Relationship between the Antioxidative Effect of Jumihaidokuto and Acne Improvement. Altem Integ Med 5: 2016, DOI: 10.4172/2327-5162.1000225
- 13) 金子 篤 ほか: 尋常性痤瘡に対する十味敗毒湯の多標的作用. 新薬と臨牀 63: 1436-1447, 2014
- 14) 野本真由美: 過酸化ペンゾイルと十味敗毒湯の併用投与による効果の検討. phil漢方 57: 18-21, 2015
- 15) 今村知世 ほか: アダパレンによる副作用症状に対する十味敗毒湯の改善効果. 医学と薬学 73: 1017-1024, 2016

# 人参養栄湯を使いこなす 1

# 十全大補湯との違い

入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史



フレイルについては今更多言を要しないだろう。本 連載では「ちょっとマイナーな人参養栄湯を、いかに 日々の臨床で使いこなすか」に重点を置いてお話しし ていく。

さて、まずは人参養栄湯の「効能又は効果」を見てみよう。

#### 【人参養栄湯】

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

とある。どこか他でも目にした気がする文言だ。

#### 【十全大補湯】

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

なんと、一言一句違わない(!)ではないか。

では、これら2処方はどう使い分けるのか。これでは全くわからない。このような患者さんが受診した場合、「どちらを用いても大差ない」どころか、「効果は同じ」でなければならないことになる。そうなると、2処方を使い分ける必要がない。各大手漢方薬メーカーが2処方とも作っているのは意味不明ということになる(そんなバカな!)。

使い分けはあるはずだ。その根拠とコツを知るために、まずは①原典に当たり、さらに②構成生薬の違いを検討してみる。

実は2処方とも、同じ「大平恵民和剤局方(和剤局方)」が出典だ。しかも同じ章立て(巻之五)に並んでいる。当然「区別して用いよ」ということだ。

まず十全大補湯が「治諸虚」の項で紹介されている。 漢文のままだが雰囲気は伝わるだろう。

#### 【十全大補湯】

治男子婦人諸虚不足、五労七傷、不進飲食、久病虚損、時発潮熱、気攻骨脊、拘急疼痛、夜夢遺精、面色萎黄、脚膝無力、一切病後、気不如旧、憂愁思慮、傷動血気、喘嗽中満、脾腎気弱、五心煩悶、併皆治之。

此薬性温不熱、平補有効、養気育神、醒脾止渇、順正辟邪、温暖脾腎、其効不可具述。

続いて人参養栄湯が「治痼冷」に登場する。

#### 【人参養栄湯】

治積労虚損、四肢沈滞、骨肉酸疼、吸吸少気、行動喘啜、小腹拘急、腰背強痛、心虚驚悸、咽乾唇燥、飲食無味、陰陽衰弱、悲憂惨戚、多臥少起。久者積年、急者百日、漸至痩削、五臟気竭、難可恢復。又治肺与大腸俱虚、咳嗽下痢、喘乏少気、嘔吐痰涎。

さて、重要な点を表にしてみるとこうなる。

処 方	項目	主 治	
十全大補湯	治諸虚	男子婦人諸虚不足~	
人参養栄湯	治痼冷	積労虚損~	

「諸虚」とは、文字通り「すべてが足りない」状態、漢 方的には**気血両虚**の状態だ。

次は「痼冷」だ。痼というのは、長年かかってできあがった「しこり」という意味で、痼冷とは冷えがしこりになっている状態である。簡単にいえば、慢性的冷えによる諸症状だ。

「積労虚損」というのは、人生の労苦が積み重なって 老いに至り、諸機能が衰えているとも取れる。なるほ ど、ここから人参養栄湯→高齢者のフレイルへと繋が るのか。一方で十全大補湯は「男子婦人」と、とくに老 若男女を問わないようだ。

使い分けのポイントはどうやらこの辺にありそうだ。 (次号へ続く)



#### 当院における漢方診療の実際

# 摂食・嚥下・栄養へのアプローチと 漢方治療の可能性

医療法人社団 誠道会 各務原リハビリテーション病院 副院長 和座 雅浩 先生

1999年 名古屋大学 医学部 卒業、土岐市立総合病院(臨床研修) 2002年 名古屋大学大学院医学系研究科 脳神経病態制御学

2007年 日本学術振興会 特別研究員

2009年 名古屋大学医学部附属病院 神経内科

2010年 医療法人誠道会 新鵜沼ケアクリニック 神経内科

2011年より現職



「おいしいものをお腹一杯食べたい」、これは誰しもが求める欲求の一つである。しかし今、医療の現場においては「口から食べる」事が困難になる患者さんが急増していて、それがフレイル・サルコペニア発症の引き金にもなることから、適切な介入が求められるようになってきている。そこで日常診療において摂食・嚥下・栄養を重視し、人参養栄湯を中心とした漢方治療も取り入れておられる医療法人社団誠道会 各務原リハビリテーション病院 副院長の和座雅浩先生に、リハビリテーション医療・高齢者医療における漢方治療の実際と可能性について伺った。

#### 回復期のみでなく維持期にも リハビリテーションサービスの提供を

医療法人誠道会の歴史は古く、先々代の磯野誠道が大正 9年に開設した診療所(日本ライン養生院)に始まります。 その後の変遷を経て、平成6年に磯野倫夫が三代目の院長に 就任し、平成10年に医療法人に移行しました。そして患者さ んの高齢化・認知化に伴い医療に加え介護や福祉のニーズが 高まり、それにお応えすべく、平成19年に介護老人保健施設 やデイケアセンター、さらに平成23年に当院が開設されまし た。現在では、その後に開設された関連施設も含めて構成さ れている「鵜沼セーフティネット」により、地域住民の皆様の 住み慣れた地域での生活を支える"地域リハビリテーション" の充実を目標に掲げ、多職種で日々活動しています。このよ うに当院は、一般的な回復期リハビリテーション病棟の機能 に加え、地域の様々な高齢者の皆さんに元気になって頂くた めの医療や介護、福祉サービスを、退院後も当法人内の施設 でご提供できるという特徴があります。また、パーキンソン 病などの神経難病の患者さんのリハビリテーションも行って いることも特徴の一つです。

#### 高齢者医療における摂食・嚥下・栄養の重要性

神経内科医である私が臨床で力を入れていることは、「脳 卒中・神経難病の嚥下障害に対する評価法とリハビリテー ション」と「認知症・パーキンソン病関連疾患のリハビリテー ション・栄養治療」です。摂食・嚥下・栄養については、当院 赴任前はさほど関心がなかったのですが、リハビリテーショ ン病院ではその介入が必要となる患者さんが多い事がわかり、 現在はその重要性を実感しています。 "口から食べる" ことは 人間の生命活動の基本であり、先の"地域リハビリテーショ ン"の充実においても、摂食・嚥下・栄養への介入は、欠かす ことが出来ない柱の1つです。医療制度において患者さんご 自身が口から食べることの重要性が見直されるようになって きていますが、当院が最近行った臨床研究からも、「多職種に よる口から食べる支援」がリハビリテーション効果を促進する ことが明らかになっています」。

高齢者医療において栄養治療は手術、薬物療法とならぶ柱の1つと私は考えています。食べることができるようになると患者さんの栄養状態が改善するだけでなく、生きる意欲が湧いてきて精神的にも改善して行くことはどなたでも経験されていると思います。高齢者では食べることが脳を刺激するという研究報告もあります。寝たきりで全然食べられなかった高齢の患者さんが、口から食べることができるようになった事がきっかけで、お元気に退院されるということも珍しいことではありません。逆に、食べられないことが、フレイルやサルコペニアの引き金となり、全身機能がどんどん低下していく事もしばしばです。

当院では摂食嚥下機能の評価を行い、よりベターなお食事を提案できるようにも努めています。特に摂食嚥下機能が低下している患者さんの場合、ミスマッチな食事の摂取が誤嚥性肺炎のリスクとなってしまうからです。詳細な精査が必要

な場合は、嚥下造影検査 (VF) や嚥下内視鏡検査 (VE) が主に行われていますが、当院では2つの検査を活用して個々の患者さんの摂食嚥下機能をより正確に評価しています。また栄養状態も把握し、患者さん個々に必要なカロリーやタンパク質を試算します。栄養状態が悪い場合はできるだけ摂食を優先しますが、それが難しい場合には経鼻栄養や中心静脈栄養などで患者さんの栄養状態の改善をはかります。また、言語療法士による通常の嚥下機能訓練はもちろん、当院では世界に先駆けて干渉波刺激による先進的な嚥下訓練も施行しています。このように患者さんの摂食・嚥下・栄養には包括的な評価と治療が不可欠です。

#### 摂食・嚥下・栄養における漢方の役割

私が、摂食・嚥下・栄養に対する漢方治療に興味を持つようになったきっかけは、乾明夫先生(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授)の「フレイルと人参養栄湯」をテーマとしたご講演でした。人参養栄湯が食欲不振を改善し、さらには栄養状態も改善することのエビデンスを数多く教えて頂き、私も日々の診療で人参養栄湯を使用するようになりました。

高齢の患者さんでは、何となく食べられなくなって栄養状態が悪化し、徐々に体重・筋肉量が減少するという方が多く、当院でも大きな課題になっていました。患者さんは、「食べたくても食べられない」とおっしゃるのです。しかも、そのような患者さんの多くは咀嚼・嚥下や消化管には何の問題もありません。また、外来で経過観察している高齢患者さんにも、徐々に体重が減少してくる方がいらっしゃいます。特に、高齢者の栄養状態悪化は筋肉量の減少につながり、予後不良因子である事が明らかにされてきて、重要な介入ポイントと考えられるようになってきています。そのような患者さんに人参養栄湯を処方したところ、食べられるようになり、体重増加と栄養状態の改善をみたケースを多数経験しました。

その中のある症例をご紹介します。ウェルニッケ脳症で入 院となった患者さんで、元来、偏食が激しくて肉は大嫌いと いう方ですが、さらに感染症を併発して全身状態が悪化し、 廃用と低栄養状態でご自身では立位保持も出来ない状態で紹 介されました。カルテ記録から、日々の摂取カロリー量・摂 取蛋白量を観察していましたが、一向に改善しません。そこ で、人参養栄湯 (7.5g/日) の処方を開始したところ、わずか な期間で明らかな改善がみられ、いずれも目標値(摂取カロ リー量≥30kcal/kg、摂取蛋白量≥1g/kg)を超えるようにな りました(図)。高齢者にとって、口から食べることは非常に 重要です。もちろん、器質的な異常など原因が明らかであれ ば、当然ながらその原疾患を治療しますが、"原因がわからな いけれども食べることができずに栄養状態が悪い"というよう な患者さんには人参養栄湯が非常に有用である可能性があり、 実際に人参養栄湯の服用でお元気になられた患者さんを多く 経験しています。

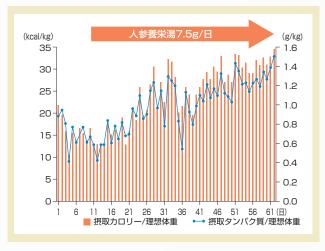


## これからの高齢者医療に漢方薬は良き選択肢のひとつ

私は人参養栄湯の他に、嚥下反射の改善効果や誤嚥性肺炎のイベント抑制効果が証明されている半夏厚朴湯や、認知症患者さんの精神症状の軽減効果が報告されている抑肝散加陳皮半夏、また便秘症には大建中湯もしばしば併用しています。まだ使用している漢方処方には限りがありますが、高齢者医療において問題となりやすい症状の是正に漢方を上手く活用することで、治療効果・満足度の向上につながることを経験しています。漢方薬の使用は、高齢者医療で今問題となっているポリファーマシーの回避にもつながるため、特にエビデンスが蓄積されている漢方薬を中心に、西洋薬と上手く併用していきたいと考えています。

"食べられない"とおっしゃる患者さん、体重減少が気になる患者さんや明らかに栄養不良と思われる患者さんなどで治療に苦慮される場合、人参養栄湯が有用な選択肢の1つとなる可能性を秘めています。口から食べられるようになることは、患者さんの状態を好転させてくれることから、高齢者医療に携わる多くの先生にその良さを知っていただきたいと思っています。

#### 図 平均摂取カロリー量・蛋白量の推移



#### 【参考文献】

1) Waza M, et al: Comprehensive Tool to Assess Oral Feeding Support for Functional Recovery in Post-acute Rehabilitation, JAMDA The Journal of Post-Acute and Long-Term Care Medicine, 2018/D01: https://doi.org/10.1016/j.jamda.2018.10.022