

phil 漢方

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第3回)

人参養栄湯がこれからの 高齢者医療を変える

～がん悪液質の病態に及ぼす
人参養栄湯の影響と今後の期待～

漢方臨床レポート

- ▶ COPD気管支喘息オーバーラップ増悪後の
フレイル改善に人参養栄湯が奏効した2例の検討
- ▶ 進行再発大腸がん治療中の患者に対する人参養栄湯の有用性
- ▶ 神経痛に対する麻杏薏甘湯の効果
- ▶ 軽度認知障害の認知機能に対する
抑肝散加陳皮半夏長期投与の臨床報告
— 2～3年経過例での評価(第2報) —

////////////////////
MEDICAL
Publisher

CONTENTS

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第3回)

人参養栄湯がこれからの高齢者医療を変える
～がん悪液質の病態に及ぼす人参養栄湯の影響と今後の期待～ … 3

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授 大澤 匡弘

▶ 漢方薬理・最前線

十全大補湯 ① … 10

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

COPD気管支喘息オーバーラップ増悪後の
フレイル改善に人参養栄湯が
奏効した2例の検討 … 14

医療法人 慈仁会 酒井病院 呼吸器内科 阿南 栄一郎

進行再発大腸がん治療中の患者に対する
人参養栄湯の有用性 … 17

原町赤十字病院 外科 内田 信之

神経痛に対する麻杏薏甘湯の効果 … 20

野口内科クリニック 野口 隆俊

軽度認知障害の認知機能に対する
抑肝散加陳皮半夏長期投与の臨床報告

—2～3年経過例での評価(第2報)— … 22

まつもと脳神経・内科クリニック 松本 正人

▶ 人参養栄湯を使いこなす②

十全大補湯との違い(続) … 25

入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

▶ 漢方BREAK

漢方薬の飲ませ方の工夫
～楽しく飲んでみんなHappy!～ … 26

さかざきこどもクリニック 坂崎 弘美

▶ BASIC RESEARCH

繊維欠乏食誘発便秘に対する
乙字湯の有用性検討 … 28

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 河口 恵、瀬島 健裕、藤田 日奈、韓 立坤

▶ 当院における漢方診療の実際

“おっばい育児”をサポートする漢方薬 … 30

医療法人至誠会 梅田病院 理事長 梅田 馨、産婦人科 手嶋 咲子

phil漢方
No. 75

(2019年4月発行) ISSN 1347-6882

株式会社
メディカルパブリッシャー
〒102-0073
東京都千代田区九段北1-8-3
カサイビルII

編集委員 川越 宏文

本誌記事は執筆者の原著あるいは発表に基づいており、記事の一部に医療用漢方製剤の承認外の記載が含まれています。医療用漢方製剤の使用にあたっては、各製剤の添付文書などをご覧いただきますようお願い申し上げます。

▶ Special Interview
フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第3回)

人参養栄湯がこれからの 高齢者医療を変える

～がん悪液質の病態に及ぼす
人参養栄湯の影響と今後の期待～

▶ プロフィール **大澤 匡弘** 先生 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授

1994年 星薬科大学薬学部薬学科 卒業
1996年 星薬科大学大学院薬学研究科 博士課程前期修了
1999年 星薬科大学大学院薬学研究科 博士課程後期修了、博士(薬学)授与
1999年 ウィスコンシン医科大学麻酔科 博士研究員
2001年 東テネシー州立大学医学部薬理学講座 Assistant Professor
2003年 九州保健福祉大学薬学部 講師
2007年 星薬科大学 講師
2010年 名古屋市立大学大学院薬学研究科 准教授 現在に至る

がん悪液質は、がんの進行にともない出現する栄養不良状態であり、筋肉の著しい萎縮を特徴とする病態である。筋肉の萎縮は、タンパク質の分解と合成のバランスが不均衡になるためとされるが、その詳細な機構は不明であり、現在のところ治療介入の方法はない。

「フレイル漢方薬理研究会」の世話人のお一人である名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授の大澤匡弘先生は、骨格筋量の減少に対する人参養栄湯の影響を、がん悪液質モデルを用いてさまざまな角度から研究を続け、人参養栄湯ががんでみられる日常活動性の低下を改善する可能性を秘めた漢方薬であることを示唆する結果を導き出しておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第3回は、大澤匡弘先生にご自身の研究成果から、人参養栄湯の効果と臨床的な可能性についてお伺いした。

Pre-cahexiaの段階で進行を食い止めることが悪液質治療の重要なポイント

ー フレイルとサルコペニアはどのように関係しているのですか。

大澤 高齢になると精神機能や運動機能が低下する状態であるフレイルがみられます。フレイルにはいくつかのトリガーが挙げられますが、中でも重要と考えられているのがサルコペニアです。

サルコペニア(Sarcopenia)は、ギリシャ語のSarco(筋肉)とPenia(減少)の造語で、「筋肉量の減少」を表します。サルコペニアの原因は加齢だけではなく、肥満やがん、糖尿病などの疾患にもみられます。

サルコペニアは、筋肉量の減少によって身体の脆弱化をきたすことから、運動量は減少します。そうすると、必要なエネルギー量が減少することで食欲が低下し栄養障害が生じるため、さらにサルコペニアの悪循環がフレイルを引き起こすと考えられています。

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～がん悪液質の病態に及ぼす人參養栄湯の影響と今後の期待～



— 先生は骨格筋量の減少を、がん悪液質モデルで検討されています。

大澤 私たちは、骨格筋量の減少と人參養栄湯の効果を検討するために、短期間で評価可能ながん悪液質モデルを作製しました。がん悪液質モデルは、他の代謝障害や加齢モデルとは異なり、骨格筋量の減少が早期にみられるという特徴があります。

がん悪液質をわかりやすくご紹介すると、テレビにもしばしば出演されるような有名な方ががんの宣告後わずかの期間で痩せ細った状態になる姿をご覧になることがあると思います。これががん悪液質の状態です。

— 栄養による介入で悪液質の病態は改善しないのですか。

大澤 がん細胞は自身が増殖するために多くのエネルギーを必要としますが、それを宿主である患者さんから奪います。ですから、患者さんに栄養を供給しても、がん細胞に供給してしまうという悪循環に陥り、その結果、がん細胞は増殖を続け、一方で患者さんの身体はエネルギーを使えないために筋肉の萎縮が進行します。

悪液質は、「従来の栄養サポートにより改善することが困

難であり、さらに進行性の機能障害を引き起こす(脂肪組織の減少の有無に関わらず)著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な疾患群を指す。病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による蛋白とエネルギー平衡の破綻を特徴とする。](European Palliative Care Research Collaborative)と定義されています。しかも、悪液質はがんの進行とともにPre-cachexiaから次第に死をもたらす栄養不良の状態へと進展し、高度の代謝障害により栄養状態の改善の余地がない末期の状態であるRefractory cachexia(不応答性悪液質)に進行します。

Refractory cachexiaの状態にまで進展すると元に戻すことは困難です。そこで、Pre-cachexiaの段階で悪液質の進行を食い止めることが重要なのです(図1)。

II | がん悪液質の発症メカニズムと病態

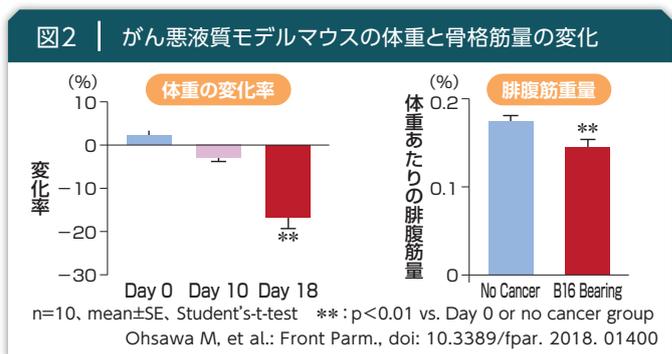
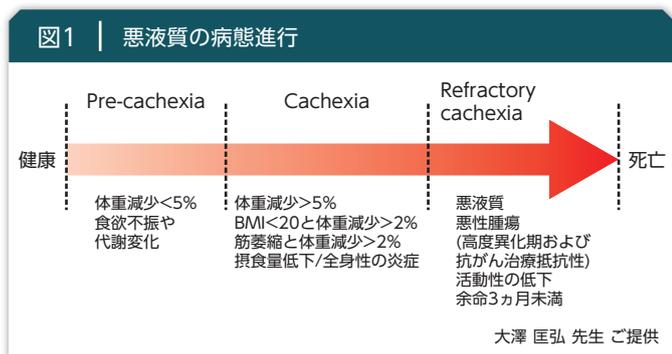
— がん悪液質の動物モデルはどのように作製されたのですか。

大澤 私たちは、12週～16週齢のC57BL/6J系雄性マウスの側腹部皮下にメラノーマ細胞(B16BF6)を移植することで、がん悪液質モデルの作製を試みました。

移植18日目には非常に大きな腫瘍が形成されたのですが、腫瘍重量を除いたマウスの体重は有意に減少しました。さらに、骨格筋量を腓腹筋で評価したところ、同様に移植18日目で有意に減少しました。この結果から、メラノーマ細胞の移植によって骨格筋量が著しく低下することがわかりました(図2)。

— 骨格筋量はどのようなメカニズムで維持されているのですか。

大澤 骨格筋のタンパク質量は、さまざまなシグナルによって調節されます。骨格筋にはタンパク質を維持するための細胞内情報伝達機構がいくつか存在し、ネットワークを形成していますが、その中でもインスリンがアミノ酸の合成



と分解を調節するという重要な役割を果たしていることが知られています。

そこで、腓腹筋におけるインスリンシグナルや、それに影響を及ぼす分子の発現について検討したところ、がん患者さんでみられるインスリン抵抗性の状態ではインスリンによりリン酸化されることで活性化する細胞内シグナルであるリン酸化Aktの発現量が移植18日目には有意に低下し、その結果、タンパク分解が進行します(図3)。

サイトカインシグナル分子でインスリンの細胞内情報伝達系を抑制するSTAT3のリン酸化は、移植10日目からすでに有意に亢進していました。ということは、移植10日目には筋萎縮の進行が始まっていたことがわかります(図3)。

さらに、骨格筋の構成タンパク質量を反映するミオシン重鎖(MyHC)の発現は、移植10日目には大きな変化はないものの、18日目には有意な減少が認められ、骨格筋中のタンパク量が減少していることを確認しました(図3)。

また、STAT3は筋肉系には非常に厄介なシグナルで、がんから放出される様々な炎症性の因子により活性化されます。それが活性化されたということは、インスリン抵抗性の状態に炎症性サイトカインが関わっている可能性が考えられます。

— 悪液質の定義では、脂肪組織の減少は関係ないとされています。

大澤 実は、悪液質の病態において脂肪組織も重要です。この点については、悪液質モデルでは骨格筋の減少だけでなく、脂肪量の減少についても報告されており、脂肪組織の機能変化が骨格筋の萎縮に関わっていることがわかってきました。

III がん悪液質モデルの骨格筋量減少に及ぼす人参養栄湯の効果とメカニズム

— 人参養栄湯のご検討結果について解説をお願いします。

大澤 次に私たちは、がん悪液質モデルの骨格筋減少に対して人参養栄湯がどのような影響を及ぼすかを検討するために、がん悪液質モデルマウスに人参養栄湯(1.0g/kg, p.o.)を1日1回14日間、経口投与しました。

その結果、体重・腓腹筋量には有意な影響はなかったのですが、メラノーマ細胞移植による白色脂肪組織量の減少を人参養栄湯が抑制していることを確認しました(図4)。

図3 | がん悪液質モデルマウスの腓腹筋における各種細胞内タンパク質の経時的変化

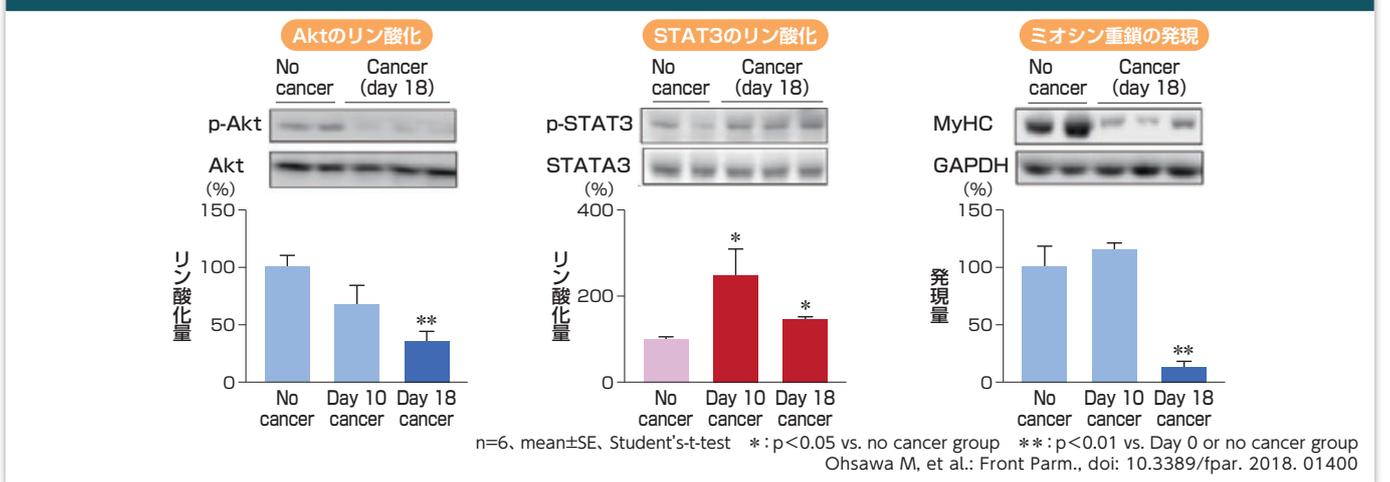
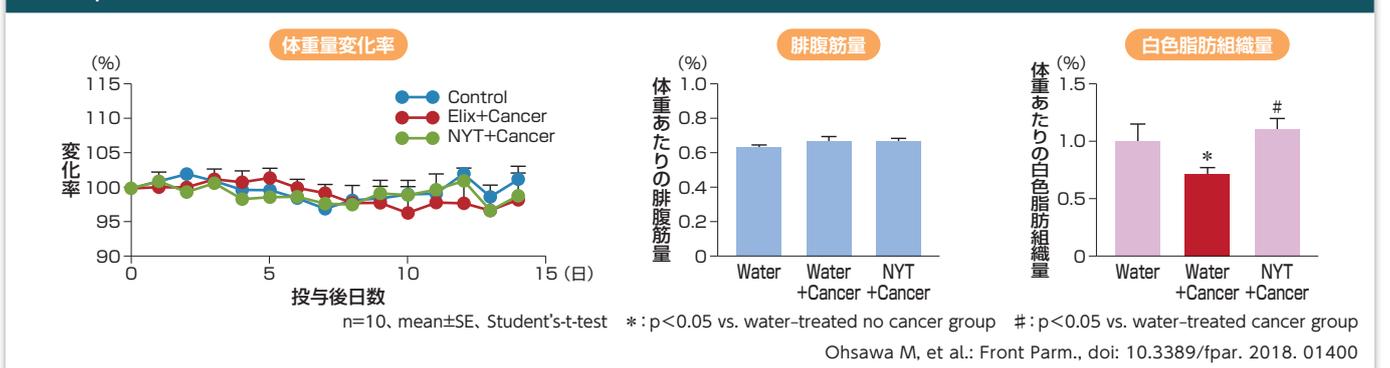


図4 | がん悪液質モデルマウスの身体パラメータの変化と人参養栄湯の効果



人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～がん悪液質の病態に及ぼす人參養栄湯の影響と今後の期待～

さらに細胞のネットワークについて検討したところ、Aktとその下流に存在するGSK3βに変化はなく、Aktシグナルに対する影響はありませんでした。ところが、メラノーマ細胞の移植で亢進したSTAT3と、さらにその下流にあるSOCS3の発現上昇は人參養栄湯投与によって抑えられました(図5)。

次に、どのような経路が活性化しているかを検討するために、骨格筋が飢餓状態になることで発現が上昇するAMPキナーゼ(AMPK)に注目したところ、人參養栄湯の投与によって有意に抑制されました。また、骨格筋のアミノ酸合成を調節するmTORシグナルにより活性化される4E-BP1は、がん悪液質モデルでは抑制されましたが、人參養栄湯の投与によって、その抑制は解除されました(図6)。

これらの結果から、人參養栄湯の投与によってタンパク合成シグナルの低下を回復することが明らかとなりました。さらに驚いたことは、MyHCの結果です。MyHCはがん悪液質モデルでは有意に減少していましたが、人參養栄湯の投与

によって完全に回復しました。これは、人參養栄湯がアミノ酸分解を抑制し、タンパク量を維持したことを意味しています。

— 現在、考えられる人參養栄湯のメカニズムについて解説をお願いします。

大澤 がん悪液質においては、AMPKシグナルを介してmTORシグナルが抑制され、さらに4E-BP1シグナルが抑制されることでタンパク分解系が亢進して必須アミノ酸が減少し、これによって骨格筋の萎縮は進行する、と考えられます。一方で、インスリンはタンパク分解系を抑制するシグナルも持っているのですが、これを亢進しているのはいいか、さらにタンパク分解系がどのような影響を受けるかということも、今後検討が必要です。さらに、がん細胞から何らかの因子が放出されて脂肪組織に影響を与え、これがインスリン抵抗性を引き起こしているのではないかと、つまり脂肪の変化が骨格筋に影響していると考えています。

図5 | がん悪液質モデルマウスの腓腹筋の各種細胞内タンパク質の変化と人參養栄湯の効果

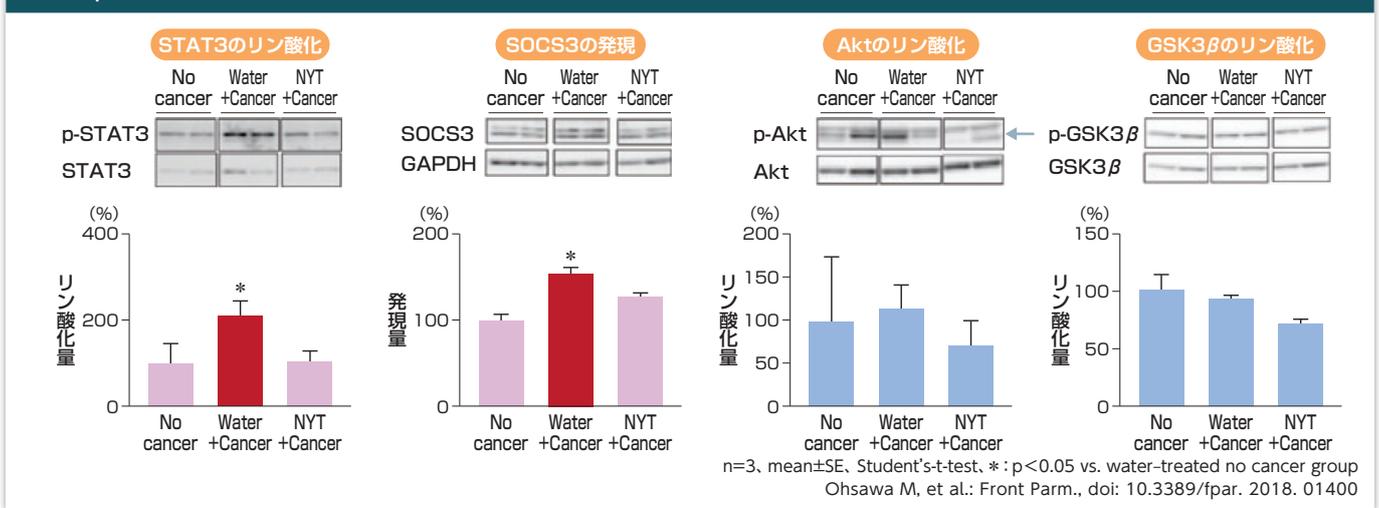
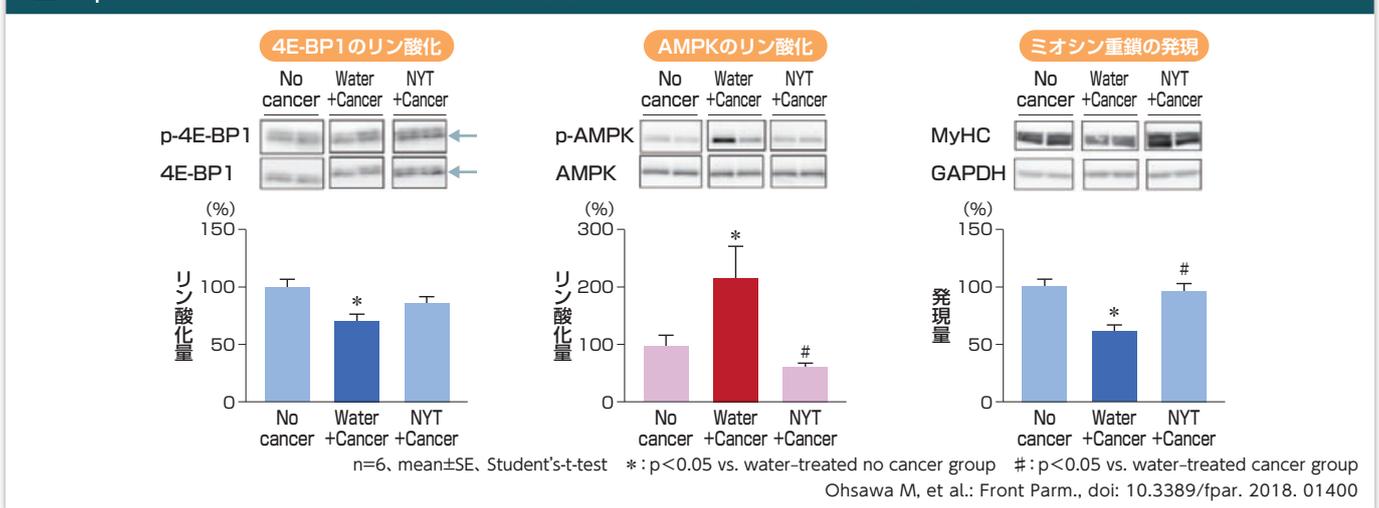


図6 | がん悪液質モデルマウスの腓腹筋の各種細胞内タンパク質の変化と人參養栄湯の効果



そして、人参養栄湯はこの機能的な変化とSTAT3シグナルの抑制、AMPKの改善を介してタンパク合成系を回復し、骨格筋萎縮を改善すると考えています(図7)。

一方で、人参養栄湯がタンパク分解系に及ぼす影響についての検討も必要です。たとえば、ユビキチンプロテアソーム系といわれるいわゆる一般的なタンパク分解系、さらにはオートファジーなどいろいろな分解系もあるので、それらについても検討が必要だと考えております。

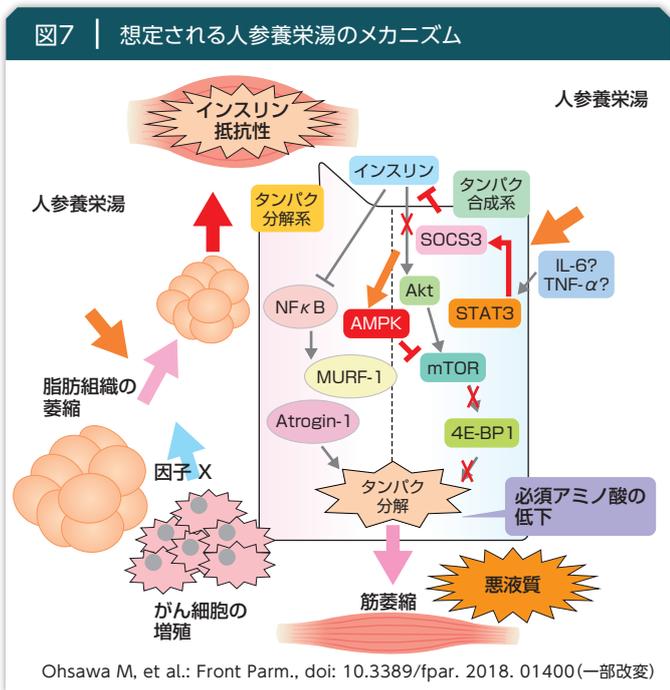
― 現在は、どのような検討を進めておられますか。

大澤 がん患者さんはインスリンの反応性が低下しており、動物モデルにおいてインスリン抵抗性を改善するPPAR γ 活性化薬(ロシグリタゾン)の投与によって体重と脂肪組織量の減少を軽減することが報告されています。

私たちは、PPAR γ の活性化作用を有する人参養栄湯の構成生薬・成分の探索を目的にLuciferase Assayを行い、すでにPPAR γ の活性化作用を有するいくつかの生薬成分を確認しています。

― 人参養栄湯がタンパク分解系にも作用していると、サルコペニア・フレイルの強力な治療薬と位置づけることができます。

大澤 タンパク合成系だけでなくタンパク分解系にも影響を及ぼすことが明らかになれば、人参養栄湯は加齢に伴うサルコペニア・フレイルの改善効果を強く謳うことができます。



さらに、人参養栄湯は抗炎症作用を有することが言われています。現在は、種々の疾患において炎症性サイトカインや炎症性細胞が原因になっていると指摘されていることから、人参養栄湯は加齢に伴う疾患や慢性疾患の大半にも有効ではないかと注目しています。

その他にも、人参養栄湯の構成生薬にはいろいろな効果があり、それらが絶妙に配合されている処方です。現在の科学技術では見ることができない現象などが見えるようになれば、人参養栄湯の新たな可能性が期待できると思います。

IV 人参養栄湯の臨床における可能性について

― 人参養栄湯の臨床における可能性について、先生のお考えをお聞かせください。

大澤 人参養栄湯は、筋肉をかなり良い状態に維持することが期待できると思っています。骨格筋にはいろいろな役割があります。たとえば、横隔膜も骨格筋ですが、人参養栄湯の服用は呼吸機能が低下した患者さんの呼吸の改善と基礎代謝量の上昇にもつながりますし、筋肉が維持されることでより活発かつ健康な状態を維持できます。

また、うつ病の原因として、活動量の低下によって筋肉が刺激を受けないために脳に刺激が入らないから元気がなくなってくる、という考え方もできると思います。

ですから、筋肉量が維持されるということは、脳神経系の疾患の予防や治療にも好影響を及ぼすのではないかと考えています。さらには、末梢の筋組織の機能を高いレベル

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～がん悪液質の病態に及ぼす人參養栄湯の影響と今後の期待～

で維持し、運動によって筋肉を健康にすることでフレイルの改善も期待できます。

— 現在、フレイル漢方薬理研究会では各先生のご研究とも関係してきます。

大澤 フレイル漢方薬理研究会の世話人でいらっしゃる相良博典先生を中心に、人參養栄湯のCOPDに対する検討が行われており、好感触が得られているとお聞きしています。その背景には、人參養栄湯の骨格筋に対する作用が影響している可能性があると思っています。

この他、丸中良典先生らのインスリン抵抗性に及ぼす人參養栄湯の作用に関するご研究、武田宏司先生らのサーチュイン遺伝子のご研究など、私たちの研究の成果はこれらのご研究ともリンクすると思います。

— 人參養栄湯を含めた漢方薬の可能性や期待についてお考えをお聞かせください。

大澤 私は薬理学分野で西洋薬の薬理を研究しています。そのような観点から、漢方薬の薬理研究の報告を見ると、きちんと薬理を評価されている研究が必ずしも多くないように思っています。検討されている現象に限られているので、さらにグローバルに検討することが必要だと思います。その一つが、日本の漢方薬と中国の漢方薬の違いです。それぞれの漢方薬の良さが必ずあるはずで、日本の漢方薬の良さを世界に発信するためのエビデンスの構築と、情報を

発信したいと考えています。

さらに、急性期疾患を引き金にして慢性期に移行する疾患の中で漢方薬は重要な役割を果たす可能性があると思っています。

私は痛みの慢性化について研究しています。当初の痛みは「痛い！」という脳に対する警告ですが、それが残って慢性化し、痛くもないのに痛みを感じるようになるわけですが、それは脳の回路が痛みを感じやすいように再編されるからです。漢方薬はそのようなところをじわじわと改善してくれるのではないかと考えています。突然に現れる病態ではなく、その前の段階から漢方薬は徐々に効果を発揮することで、未病の段階からの服用の意義があると思っています。漢方薬は長期にわたって服用できるという、西洋薬にはない利点があります。西洋薬が受け入れられないような領域にも可能性を見い出したいと思えますし、そのためには、将来この病気になるということをバイオマーカーなどで確実に見つけつつ、「こういう時にはこの漢方薬」といえるようになれば良いと思います。

— フレイル漢方薬理研究会への期待をお聞かせください。

大澤 代表世話人の乾明夫先生がおっしゃっておられるように、漢方薬によって健康寿命を延伸することのエビデンス作りに、本研究会世話人の中で薬学者の立場から貢献したいと思っています。さらに、現在は緩和医療などあまり漢方の出番がないような分野にも漢方の可能性があることをお知らせし、一人でも多くの先生に「漢方薬は効く」ことを実感していただきたいと思っています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：上野英和

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 歯学総合研究科
漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

大澤先生はメラノーマ細胞(B16BF6)を移植した担がんモデルマウスを用い、悪液質・サルコペニア発症の分子メカニズムを明らかにされた。がんの進展とともに体重は減少し、腓腹筋(速筋：エネルギー代謝の影響を受けやすい)の減少が認められた。腓腹筋内Aktのリン酸化低下、STAT3のリン酸化亢進やミオシン重鎖の発現低下など、インスリン抵抗性の存在が示唆される所見であった。

人參養栄湯投与はSTAT3-SOCS3の亢進を抑制し、タンパク合成系4E-BP1のリン酸化やミオシン重鎖の発現低下を回復させた。人參養栄湯はまた白色脂肪重量の低下を改善し、サルコペニアに好影響を及ぼす可能性が考えられた。

がん悪液質とインスリン抵抗性の存在

は、サルコペニア肥満や糖尿病のがん合併例において、より大きな意義を有するものと考えられる。人參養栄湯の効果は大澤先生が示されたように、一部の構成生薬・成分がPPAR γ 様の作用を示すことや、丸中先生が明らかにされたように人參養栄湯が骨格筋間質液のアシドーシスを是正し、インスリン抵抗性を改善する作用などが根底にあるものと思われる。

悪液質の上流には、炎症性サイトカインの存在が示唆されている。これが骨格筋や脂肪組織の萎縮に重要であると考えられている。大澤先生のご指摘のように、人參養栄湯には白朮などに強力な抗炎症作用が認められ、がんをはじめとする悪液質の治療効果の一翼を担っている可能性があるだろう。

第70回日本東洋医学会学術総会 セミナーのご案内

会場 京王プラザホテル 東京都新宿区西新宿2-2-1

第26回 東洋医学シンポジウム The Japan Society for oriental Medicine

日時 2019年6月29日(土) 9:00~11:00

会場 第3会場【5FコンコードC】

漢方エキス製剤の上手な使い方 ～困ったときの この一手～

オーガナイザー

木村 容子 先生
東京女子医大 東洋医学研究所

シンポジスト

木全 かおり 先生
かわしまファミリークリニック(岐阜県)

鈴木 美香 先生
聖隷健康サポートセンター-Shizuoka(静岡県)

池野 由佳 先生
いけの医院(宮城県)

呉 明美 先生
福井大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

楠部 潤子 先生
なんぶ甲状腺クリニック(広島県)

大谷 かほり 先生
東京女子医大 東洋医学研究所

ランチョンセミナー6

日時 2019年6月30日(日) 12:20~13:20

会場 第1会場【5FコンコードAB】

フレイルへの漢方治療戦略 —人參養榮湯の位置づけと使用経験—

座長

平馬 直樹 先生
平馬医院 院長

演者

加島 雅之 先生
熊本赤十字病院総合内科 総合診療科 副部長

<https://convention.jtbcom.co.jp/70jsom/>

共催 第70回日本東洋医学会学術総会 / クラシエ 薬品株式会社

十全大補湯 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

十全大補湯は、体力・気力とも衰弱した気血両虚の状態に使用される処方である。十全大補湯の方剤薬理シリーズは、1996年に報告されている^{1,2)}ので、本稿ではそれ以降に報告された十全大補湯に関する薬理試験についてまとめる。

なお、実験材料として使用された十全大補湯の構成生薬はいくつかのバリエーションがあったため、日本薬局方十全大補湯エキスでの構成生薬を基本として、朮については白朮と蒼朮のどちらが配合されたものかを明記し、桂皮、地黄、人參、川芎、当歸の代わりに、それぞれ桂枝、熟地黄、党參、唐川芎、唐當歸または韓當歸を使用したときにはそれぞれを特記した。また、韓国で使用されている生薑と大棗が追加された12味からなる「十全大補湯」や、十全大補湯の加減方を実験材料として用いた論文は、本稿では採用しなかった。また、中国や韓国では日本と比較して生薬の臨床使用量が多いため、本稿で投与量を記述するときには、日本での使用量を基準として体重換算した。

正常動物

Matsumotoら^{3,4)}は、マウスに医療用十全大補湯エキス原末(以下、JTTとする)(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を投与しながら2週間飼育し、屠殺後、脾臓、腸間膜リンパ節、パイエル板の細胞をそれぞれ採取し、T細胞を刺激するコンカナバリンAとともに3日間培養した。対照群と比較してJTT投与群から採取した脾臓細胞の培地中に産生されたインターフェロン(IFN)- γ 、インターロイキン(IL)-2、IL-4の有意な高値と、IL-5の有意な低値を認めた。腸間膜リンパ節細胞での培地では、IFN- γ とIL-5の有意な高値と、IL-2の有意な低値を認めた。パイエル板細胞での培地では、IFN- γ 、IL-4、IL-5の有意な高値と、IL-2の有意な低値を認めた。また別に、マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回経口投与しながら2週間飼育した。屠殺後、肝臓を摘出、そこに含まれるリンパ球を単離して、コンカナバリンAまたは抗CD3抗体とともに2日間培養したところ、対照群と比較して十全大補湯投与群から採取した肝臓リンパ球において、培地中に産生されたIFN- γ 、IL-4、

5、6の有意な高値と、IL-2の有意な低値を認めた。

Chinoら⁵⁾は、マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を1日1回7日間投与し、その後チオグリコレート培地を腹腔内投与した。JTTの経口投与を4日間継続したのち、腹腔内浸潤細胞を採取しマクロファージを分離した。このマクロファージをリポ多糖(LPS)を含む培地で24時間培養したとき、培地中のIL-12濃度は、対照群と比較してJTT投与群において有意な高値を示した。このLPSの作用は、NF- κ B阻害剤、p38阻害剤との併用で阻害されたが、JNK阻害剤、MEK阻害剤との併用でさらに誘導された。

Jinら⁶⁾は、8週齢または25週齢マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を飲水として4週間投与しながら飼育した。また、新生仔マウスに、胎児期18~20日齢から出産後授乳期の3週間は母マウスに対して、離乳後1週間は新生仔マウスに対して、十全大補湯エキスを飲水投与しながら飼育した。その後屠殺し、脾臓を摘出、抗CD3抗体とともに42時間培養したときに産生されるIL-4の量は、8週齢、新生仔マウスにおいて、それぞれの対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な低値を示したが、25週齢マウスではこの作用は認められなかった。

以上のことから、十全大補湯は正常動物においても、状況に応じて消化管、全身における免疫系を賦活させる可能性が示唆された。

Anjikiら⁷⁾は、マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回14日間経口投与した。その後肝臓と小腸を摘出し、メタロチオネイン(MT)-IとMT-IIのmRNAの発現量を測定したところ、対照群と比較してJTT投与群において、肝臓でのMT-I、肝臓と小腸でのMT-II mRNA発現量の有意な高値を認めた。十全大補湯は、正常状態においてそれらを介して発がんを抑制する可能性が示唆された。

Katoら⁸⁾は、無菌、特定微生物フリー(SPF)環境および通常環境で、マウスにJTT(蒼朮使用、原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量約2.5、5、10倍量、製剤なら約2、3、7倍量)を1日1回経口投与しながら14日間飼育した。その後屠殺し、肝臓、小腸、大腸を摘出、熱刺激タンパク(HSP)105およびHSP70のmRNA発現量を評価した。HSP105の発現量は、SPF環境と通常環境ではJTT全用量

投与群において対照群と比較して有意な低値を認めましたが、無菌環境では差が認められなかった。また、HSP70発現量は、通常環境ではJTT全用量投与群において対照群と比較して有意な低値を、無菌環境では肝臓においてJTT高用量投与群でのみ対照群と比較して有意な低値を示したが、SPF環境および無菌環境の小腸と大腸においては差は認められなかった。十全大補湯は、腸内細菌の状態に依存して、生体内で生じるさまざまなストレスに対する緩和作用を発現することが示唆された。

老齢動物

Iijimaら⁹⁾は、老齢マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約2倍量)を混餌投与しながら飼育した。投与開始7日目と28日目に卵白アルブミン(OVA)をフロイドの不完全アジュバント(IFA)とともに皮下(膝窩)投与したとき、それぞれ28日目、42日目の血清では、対照群と比較してJTT投与群で、抗OVA-IgG₁濃度の有意な低値と、それに対する抗OVA-IgG_{2a}+IgG_{2b}濃度比の有意な高値を認めた。28日目、42日目に膝窩リンパ節を採取、OVAとともに4日間培養したとき、培地中に放出されたIFN- γ は、いずれも対照群と比較してJTT投与群において有意な高値を示した。42日目のリンパ節細胞では、CD4⁺T細胞とB220⁺B細胞の割合が、対照群と比較してJTT投与群において有意な高値を示した。十全大補湯は、老齢に伴う抗体産生能の低下を改善させる作用があることが示唆された。

感染モデル

Akagawaら¹⁰⁾は、マクロファージの機能不全のあるC3H/HeJマウスとその対照となるC3H/HeNマウスに対して、*Candida albicans*生菌を尾静脈より接種し、同時にJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を1日1回5日間連続投与した。その後の生存曲線は、C3H/HeJマウスでは、JTT非投与群が11日目ですべてのマウスが死亡したのに対して、JTT投与群の生存率は60%で、有意な延命が認められた。C3H/HeNマウスではJTT非投与群、JTT投与群ともに14日目までにすべてのマウスが死亡し、有意差は認められなかった。

安部ら^{11, 12)}は、マウスにシクロホスファミドを腹腔内投与し、同時にJTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)の経口投与を1日1回4日間行った。その後*Candida albicans*生菌を尾静脈より接種し、その後の生存曲線を評価した。菌接種14日後の対照群での生存率は17%であったのに対して、JTT投与群では67%と有意な延命が認められた。また、マウスにプレドニゾロンを菌接種の4日お

よび2日前に腹腔内投与し、JTTの作用を検討したところ、JTTの経口投与を菌接種の4日前から4日間行ったときは有意な延命は認められなかったが、菌接種と同時に4日間行ったときには有意な延命が認められた。いずれの作用も、JTTヒト常用量の約20倍量では差は認められなかった。

佐藤ら^{13, 14)}は、麻酔下のラットの子宮を露出し、子宮頸部を結紮、子宮留膿症臨床分離株の大腸菌とバクテロイデス属細菌を接種したのち閉腹した。手術16時間後から8時間毎にJTT(蒼朮配合、ヒト常用量とほぼ同じ)を強制経口投与しながら7日間飼育した。その後ラットを屠殺し、子宮体部を摘出して生菌数を評価したところ、対照群と比較してJTT投与群で有意な減少が認められた。また、麻酔下のラットの子宮を露出し、右子宮体部に小切開を加え滅菌した異物を挿入後、修復、子宮内膜炎由来臨床分離株の大腸菌を右卵管角より接種した。手術16時間後から8時間毎にJTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約1.5倍量)および十全大補湯を構成する十種の生薬から一種を除いた一抜き処方エキスを強制経口投与しながら7日間飼育した。その後ラットを屠殺し、子宮体部を摘出、生菌数を評価したところ、対照群と比較してJTT投与群では有意に低値を示したが、それに対して人参抜き、黄耆抜きの十全大補湯エキス投与群においては、有意に高い生菌数が観察された。

Taguchiら¹⁵⁾は、ヒトパピローマウイルス(HPV)のE7タンパク質を表面発現させた死菌化乳酸菌を利用するワクチン(LacE7)をマウスに1日1回、週に5回、1、2、4、6週目に経口投与した。十全大補湯(処方内容不明、正確な値は不明だが、ヒト常用量の16倍量程度と推測される)は、その1、2、4、6週目に毎日、大腸菌易熱性エンテロトキシンBサブユニット(LTB)をLacE7の3回目の投与時に、それぞれ経口投与した。7週目に屠殺し、小腸粘膜、脾臓からリンパ球を採取した。脾臓細胞をE7タンパク質のペプチド断片とともに培養したときのIFN- γ 産生細胞数は、LacE7単独投与群と比較して、十全大補湯併用群で有意な高値を示した。またLacE7とLTBを併用した群と比較して、LacE7、LTB、十全大補湯を併用した群では、小腸粘膜リンパ球をE7タンパク質ペプチド断片とともにそれぞれ培養したときのIFN- γ 産生細胞数で有意な高値を示した。小腸洗浄液中のIFN- γ 濃度、IL-2濃度は、LacE7とLTBを併用した群と比較して、LacE7、LTB、十全大補湯を併用した群でそれぞれ有意な高値を示した。

以上のことから、十全大補湯には感染症に対しても有効性を示す可能性が示唆された。

発がんモデル

Suzukiら¹⁶⁾は、ラットに1,2-ジメチルヒドラジン

(DMH)を週に1回、20週間にわたり皮内投与し、JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約6倍量)を飲水として6週間投与しながら飼育、その後屠殺した。その時の体重は正常群と比較して、DMHを投与した対照群では有意な低値を示したが、それと比べてJTT投与群では有意な高値を認めた。大腸がん結節の数には対照群とJTT投与群間で差は認められなかったが、大腸ホモジネート中のDNA合成に関与する酵素であるチミジル酸シンターゼとチミジンキナーゼの活性は、正常群と比較してDMHを投与した対照群では有意な高値を示したが、それと比べてJTT投与群では有意な低値を認めた。

橋本ら¹⁷⁾、丹羽ら^{18, 19)}、Lianら²⁰⁾、Tagamiら²¹⁾は、マウス子宮内膜発がんに対する十全大補湯の作用を検討した。マウスにN-メチル-N-ニトロソウレア(MNU)を子宮内に投与し、その1週間後からエストロゲンとJTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約4倍量)を混餌投与しながら30週間飼育した。その後屠殺し、子宮を摘出、病理組織学的に評価したところ、エストロゲンだけ投与した対照群と比較して、JTT投与群において単純型子宮内膜増殖症、複雑型子宮内膜増殖症、異型内膜増殖症の発生率の有意な低値が認められた。また、マウスの卵巣を摘出し、その2週間後からエストロゲンとJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約4倍量)を混餌により投与しながらさらに2週間飼育した。その後子宮を摘出し、mRNAを抽出、リアルタイムPCRで発現量を評価したところ、エストロゲン単独投与の対照群と比較して、JTT投与群においてc-fos、IL-1 α 、腫瘍壊死因子(TNF)- α およびCOX-2の発現量の有意な低値を認めた。子宮の病理組織学的評価では、腺細胞および間質細胞でのCOX-2発現量で、対照群と比較してJTT投与群で有意な低値を認めた。

Tsuchiyaら²²⁾は、マウス(C57BL/6NとC3H/HeN)にジエチルニトロソアミン(DEN)を含む飲水で10週間、その後は水道水で12週間飼育した。JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約21倍量)はその22週の間、混餌投与しながら飼育した。DENのみを投与した対照群では、C57BL/6Nマウスでは22%の個体で、C3H/HeNマウスでは63%の個体で肝臓にがんが出現したが、それらに対するJTT投与群では、C57BL/6Nマウスでは0%、C3H/HeNマウスでは41%と、それぞれ有意にがんの発生率が抑制されていた。C57BL/6Nマウス肝組織でのTNF- α 、IL-1 β のmRNA発現量は、正常群と比較してDENのみを投与した対照群で有意に高値を示し、それに対してJTT投与群では有意な低値であった。C3H/HeNマウスでは、TNF- α には正常群と対照群の間に差がみられなかったが、IL-1 β ではC57BL/6Nマウスと同様の結果がみられた。肝組織の病

理組織学的評価で、酸化ストレスマーカーである8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)陽性細胞数は、C57BL/6Nマウスでは正常群と比較して対照群で有意な高値がみられ、対照群と比較してJTT投与群で有意な低値がみられたが、C3H/HeNマウスではいずれの群でも差がなかった。次に、DEN投与開始から5週目にマウスを屠殺して評価したところ、肝臓がんはいずれのマウスでもみられなかったが、病理組織学的評価では8-OHdG陽性細胞数は、両マウスでは正常群と比較して対照群では有意な高値がみられ、対照群と比較してJTT投与群では有意な低値がみられた。その時のC57BL/6Nマウス肝臓のKupffer細胞を採取し24時間培養したのち、培地中に放出されたTNF- α 、IL-1 β 、IL-6の量は、正常群と比較してDENのみを投与した対照群から調製したKupffer細胞では有意に高値を示し、それに対してJTT投与群から調製した細胞では有意な低値であった。また、この時のKupffer細胞をDEN入りの培地で24時間培養したときに培地に放出された過酸化物の濃度は、対照群から調製したKupffer細胞に対してJTT投与群からの細胞では有意な低値であった。

Daiら²³⁾は、がん遺伝子RETを組み込んだトランスジェニックマウスを4週齢からJTT(蒼朮使用、ヒト常用量とほぼ同じ)を含む飲水で終生にわたって飼育した。対照群では19ヵ月齢で全匹死亡したが、JTT投与群では27ヵ月齢で全匹が死亡し、生存率が有意に延長した。皮膚および目に生じたがんのサイズを18ヵ月齢まで測定したとき、対照群と比較してJTT投与群では8ヵ月齢から18ヵ月齢まで有意な低値を示した。同マウス(6週齢から8週齢)の腹腔内浸潤細胞を採取、本マウスから樹立したメラノーマ細胞株と同時に3日間培養し、細胞増殖速度とメラノーマ細胞への致死活性、カスパーゼ活性を測定したところ、対照群から採取した細胞と比較して、JTT投与群から採取した細胞では有意に低い細胞増殖速度と、高いメラノーマ細胞致死活性、カスパーゼ活性を示した。腹腔内浸潤細胞を接着細胞(マクロファージ)と浮遊細胞とに、T細胞濃縮処理をして分画したところ、JTT投与群からの腹腔内浸潤細胞で高い有意な細胞致死活性がみられたのは、マクロファージではなくT細胞のほうであった。この腹腔内浸潤細胞は、本マウスから樹立したメラノーマ細胞株だけでなく、マウスメラノーマ株化細胞であるB16細胞に対しても有意な細胞致死活性を示したが、マウスリンパ腫EL-4細胞とL1210細胞、ヒト表皮がんA431細胞には致死活性を示さなかった。

以上のことから、十全大補湯は自然発症あるいは化学物質により誘導した発がんを抑制する作用を持つことが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物	Matsumoto ³⁾	C3H/HeJマウス(♂) (6~8週齢, n = 4)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 経口投与(2週間)	脾臓: IFN- γ 、IL-4(↑) IL-5(↓) 腸間膜リンパ節・パイエル板: IFN- γ 、IL-5(↑) IL-2(↓)
	Matsumoto ⁴⁾	C57BL/6マウス(♀) (6~8週齢, n = 4)	生薬から調整したエキス(白朮) 1.0g/kg/日 飲水投与(2週間)	IFN- γ 、IL-4、5、6(↑) IL-2(↓)
	Chino ⁵⁾	BALB/cマウス(♀) (6週齢, n = 3)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 経口投与(11日間)	LPS誘発IL-12(↑)
	Jin ⁶⁾	BALB/cマウス(♀) (新生仔・8週齢, n = 7~11)	生薬から調整したエキス(白朮) ヒト常用量の20倍量 飲水投与(4週間)	IL-4(↓)
	Anjiki ⁷⁾	IQIマウス(♂) (7~9週齢, n = 5)	生薬から調整したエキス(蒼朮) 1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	肝臓: MT-I(↑) 小腸: MT-I、II(↑)
	Kato ⁸⁾	SPFまたは無菌環境のIQIマウス、 通常環境のICRマウス(♂) (7~9週齢, n = 4~5)	JTT(蒼朮)原末か製剤か不明 0.25、0.5、1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	通常環境: 肝臓、腸のHSP105、70(↓) SPF環境: 肝臓、腸のHSP105(↓) 無菌環境: 肝臓HSP70(↓)
老齢動物	Iijimai ⁹⁾	BALB/cマウス(♀) (10ヵ月齢以上, n = 8~10)	JTT(蒼朮)0.2g/kg/日 経口投与(2週間)	抗OVA-IgG ₁ (↓) 抗OVA(IgG _{2a} +IgG _{2b})/抗OVA-IgG ₁ 比(↑) IFN- γ (↑) CD4 ⁺ Tcell、B220 ⁺ Bcell(↑)
感染モデル	Akagawa ¹⁰⁾	C3H/HeN、Jマウス(♀) (5週齢, n数不明)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 経口投与(5日間)	C3H/HeJマウスで生存率(↑) 正常マウスでは有意差なし
	安部 ^{11、12)}	ICRマウス(♀) (4週齢, n = 6~18)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 経口投与(4日間)	シクロホスファミド: カンジダ症感染前後投与とも 延命 ブレドニゾロン: 感染後投与のみ延命
	佐藤 ^{13、14)}	SDラット(♀) (8~9週齢, n = 5~6)	JTT(蒼朮)と一抜き処方エキス 125・150mg/kg/日 経口投与(7日間)	JTT: 生菌数(↓) 人参、黄耆抜き処方: 生菌数(↑)
	Taguchi ¹⁵⁾	C57BL/6マウス(♀) (6週齢, n = 5)	処方内容不明 経口投与(1、2、4、6週目)	脾臓・小腸粘膜リンパ球中IFN- γ 産生細胞数(↑)、 小腸洗浄液中IFN- γ 、IL-12(↑)
発がんモデル	Suzuki ¹⁶⁾	Donryuラット(♂) (28週齢, n = 10)	JTT(蒼朮)0.6g/kg/日 経口投与(6週間)	体重(↑)、DNA合成に関与する酵素(↓)
	橋本 ¹⁷⁾ 丹羽 ^{18、19)}	ICRマウス(♀) (10週齢, n = 15)	JTT(蒼朮)0.2%混餌投与 (30週間)	各種子宮内膜症の発生率(↓)
	Lian ²⁰⁾ Tagami ²¹⁾	ICRマウス(♀) (12週齢, n = 5)	JTT(蒼朮)0.2%混餌投与 (2週間)	c-fos、IL-1 α 、TNF- α 、COX-2(↓) 腺細胞、間質細胞のCOX-2(↓)
	Tsuchiya ²²⁾	C57BL/6N、C3H/HeN(♂) (8週齢, n = 5)	JTT(蒼朮)1.6%混餌投与 (22週間)	肝がん発生率、炎症性サイトカイン、8-OHdG陽 性細胞数(↓)
	Dai ²³⁾	RET-Tgマウス(雌雄不明) (4週齢, n = 35)	JTT(蒼朮)3-5mg/日 飲水投与(生涯or2週間)	生存率(↑) がんサイズ(↓) 細胞増殖速度(↓) T細胞依存性メラノーマ細胞致死活性(↑) カスパーゼ活性(↑)

【参考文献】

- 1) 丁 宗鑑: 方劑薬理シリーズ、十全大補湯(1). 漢方医学 20: 24-29, 1996
- 2) 丁 宗鑑: 方劑薬理シリーズ、十全大補湯(2). 漢方医学 20: 57-63, 1996
- 3) Matsumoto T, et al.: Orally administered Kampo (Japanese herbal) medicine, "Juzen-Taiho-To" modulates cytokine secretion in gut associated lymphoreticular tissues in mice. *Phytomed* 6: 425-430, 2000
- 4) Matsumoto T, et al.: Orally administered decoction of Kampo (Japanese herbal) medicine, "Juzen-Taiho-To" modulates cytokine secretion and induces NKT cells in mouse liver. *Immunopharmacol* 46: 149-161, 2000
- 5) Chino A, et al.: Juzentaihoto, a Kampo medicine, enhances IL-12 production by modulating Toll-like receptor 4 signaling pathways in murine peritoneal exudate macrophages. *Int Immunopharmacol* 5: 871-882, 2005
- 6) Jin G, et al.: The effects of Saiko-keishi-to and Juzen-taiho-to on Th1-Th2 balance in different age mice. *J Trad Med* 19: 7-14, 2002
- 7) Anjiki N, et al.: A Kampo formula Juzen-taiho-to induces expression of metallothioneins in mice. *Phytother Res* 19: 915-917, 2005
- 8) Kato M, et al.: Effect of herbal medicine Juzentaihoto on hepatic and intestinal heat shock gene expression requires intestinal microflora in mouse. *World J Gastroenterol* 13: 2289-2297, 2007
- 9) Iijima K, et al.: Juzen-taiho-to, a Japanese herbal medicine, modulates type 1 and type 2 T cell responses in old BALB/c mice. *Am J Chin Med* 27: 191-203, 1999
- 10) Akagawa G, et al.: Protection of C3H/HE J mice from development of *Candida albicans* infection by oral administration of Juzen-taiho-to and its component, Ginseng radix: possible roles of macrophages in the host defense mechanisms. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 18: 73-89, 1996
- 11) Abe S, et al.: Protective effect of oral administration of a traditional medicine, Juzen-Taiho-To, and its components on lethal *Candida albicans* infection in immunosuppressed mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 20: 421-431, 1998
- 12) 安部 茂 ほか: 各種漢方補剤の経口投与によるCandida感染マウスの延命効果. 真蘭誌 41: 115-119, 2000
- 13) 佐藤泰昌 ほか: 漢方薬の感染症治療への有用性に関する基礎的・臨床的検討. 岐阜大医紀 48: 87-96, 2000
- 14) 佐藤泰昌 ほか: 十全大補湯を構成する生薬から1生薬を除いた処方による効果に関する検討. 産婦人科漢方研究のあゆみ 18: 87-88, 2001
- 15) Taguchi A, et al.: Adjuvant effect of Japanese herbal medicines on the mucosal type 1 immune responses to human papillomavirus (HPV) E7 in mice immunized orally with Lactobacillus-based therapeutic HPV vaccine in a synergistic manner. *Vaccine* 30: 5368-5372, 2012
- 16) Suzuki S, et al.: Chinese herbal medicines and colorectal tumors in rats. *Medical Postgraduates* 41: 303-307, 2003
- 17) 橋本 緑 ほか: マウス子宮内膜発癌に対する十全大補湯の抑制効果とFos/Jun発現との関連. 産婦人科漢方研究のあゆみ 15: 82-85, 1998
- 18) Niwa K, et al.: Preventive effects of Juzen-taiho-to on N-methyl-N-nitrosourea and estradiol-17 β -induced endometrial carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 22: 587-591, 2001
- 19) 丹羽憲司 ほか: マウス子宮内膜発癌におけるcyclooxygenase(COX)-2発現と十全大補湯による抑制効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 19: 123-127, 2002
- 20) Lian Z, et al.: Shimotsu-to is the agent in Juzen-taiho-to responsible for the prevention of endometrial carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 182: 19-26, 2002
- 21) Tagami K, et al.: Preventive effect of Juzen-taiho-to on endometrial carcinogenesis in mice is based on Shimotsu-to constituent. *Biol Pharm Bull* 27: 156-161, 2004
- 22) Tsuchiya M, et al.: Protective effect of Juzen-taiho-to on hepatocarcinogenesis is mediated through the inhibition of Kupffer cell-induced oxidative stress. *Int J Cancer* 123: 2503-2511, 2008
- 23) Dai Y, et al.: T-cell-immunity-based inhibitory effects of orally administered herbal medicine juzen-taiho-to on the growth of primarily developed melanocytic tumors in RET-transgenic mice. *J Invest Dermatol* 117: 694-701, 2001

COPD気管支喘息オーバーラップ増悪後の フレイル改善に人參養榮湯が奏効した2例の検討

医療法人 慈仁会 酒井病院 呼吸器内科 (大分県) 阿南 栄一郎

超高齢社会が進む中、COPDなどの呼吸器疾患を持つ患者のさらなる増大が予想されている。今後、適切な栄養管理や呼吸リハビリテーション、ガイドラインに沿った標準治療だけではない、漢方も組み合わせた集学的な療養が必要とされる。

Keywords 人參養榮湯、COPD気管支喘息オーバーラップ、フレイル

緒言

超高齢社会を迎え、死亡率の上位に肺炎や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) といった疾患が増加している。高齢者の医療や終末期に対する希望も多様化しており、標準的に行う治療のみでは、対応困難な場合を経験することも多い。その中でCOPD気管支喘息オーバーラップ (ACO) 増悪後の管理に、人參養榮湯を補完することが効果的であった2症例を経験したため報告する。

症例 1

79歳男性

【主訴】 息切れ 喀痰 全身倦怠感

【既往歴】 脳梗塞

【生活歴】 喫煙歴20本/日を50年程度、この5年間は禁煙。

【現病歴】 ACOのためフルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤を1日4吸入し、テオフィリン200mg/日を内服中、平成X年12月肺炎に伴う急性増悪があり入院した。抗菌薬を投与し肺炎は改善したものの全身倦怠感が強く、労作時息切れや薄い水様性喀痰が増加し、1日中喀痰を生じるようになった。リハビリは、全身倦怠感と労作時息切れのため思うようにできない。このため人參養榮湯7.5g/日の内服を開始した。

【入院時身体所見】 身長 150cm、体重 40.6kg、脈拍 56/min、血圧 124/74mmHg、SpO₂ 96% (room air)、明らかな四肢の麻痺や腹部所見は認めない。呼吸音や心音での異常を認めない。

【血液生化学検査所見】 軽度の炎症と脱水、低アルブミン血症と貧血を認める (表1)。

【漢方学的診断】

望診 顔色は青白く極度に羸瘦のある、年齢以上に体力のない様子。

舌候 鏡面舌、薄紅色

聞診 下痢や嘔吐をすることが多い。

切診 脈候 沈弱

腹候 腹力ベニヤ状虚、小腹不仁、腹皮拘急あり、皮膚は落屑が多く乾燥している。明らかな熱感や冷感を認めない。

四診合算 太陰～少陰病期 虚証 気虚 血虚 痰飲 腎虚

【経過】 気血両虚と痰飲があることから、人參養榮湯の内服を開始した。内服後3ヵ月で寺澤の気虚スコアは77点から30点へ減少し、血虚スコアも37点から25点へ改善した。また、喀痰は減少し息切れや全身倦怠症状も消失した (表2)。血液生化学検査所見で、血中Hbが投与前8.8g/dLであったが、投与1ヵ月で9.5g/dL、投与3ヵ月で12.0g/dLと改善し、血中Albも投与前2.5g/dLであったが、投与1ヵ月で3.8g/dL、投与3ヵ月で4.2g/dLと著明に増加した。しかし、呼吸機能検査で一秒量や肺活量、動脈血液ガス所見で

表1 症例1 血液生化学検査所見

TP	4.5 g/dL	WBC	8100 / μ L
Alb	2.5 g/dL	Neutro	68.3 %
T-bil	0.17 mg/dL	Eosin	4.3 %
AST	12 U/L	Ly	17.8 %
ALT	9 U/L	RBC	280 \times 10 ⁴ / μ L
ALP	140 U/L	Hb	8.8 g/dL
BUN	34.5 mg/dL	Plt	23.0 \times 10 ⁴ / μ L
Cre	0.84 mg/dL	NT-proBNP	233 pg/mL
Na	141 mEq/L		
K	3.76 mEq/L		
Cl	98 mEq/L		
CRP	0.87 mg/dL		

血中CO₂とO₂の量に変化は認めなかった。症状も消失し、内服半年の現在、デイケアに参加でき、笑顔も多くなっている。

症例 2

75歳女性

【主 訴】 労作時息切れ 食欲低下 全身倦怠感

【既往歴】 リウマチ性多発筋痛症にてプレドニゾロン5mg/日内服中。

統合失調症、高血圧症、慢性心不全、十二指腸潰瘍

【生活歴】 喫煙歴40本/日を56年間、禁煙後3年

現在介護施設にて11O₂カヌラにて在宅酸素療法を継続している。

【現病歴】 ACOのためフルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤を1日6回吸入、テオフィリン400mg/日を内服継続中、インフルエンザA型感染症を罹患し、二次性細菌性肺炎を合併した。オセルタミビルリン酸塩、ABPC/SBTの投与を行い肺炎は改善した。しかし、労作時の息切れが持続し食欲低下や全身倦怠感が持続するため当科紹介となった。

【受診時身体所見】 身長 144cm、体重 48kg、脈拍 79/min、血圧 124/79mmHg、体温 36.6℃、SpO₂ 94~95% (room air)、明らかな四肢の麻痺や腹部所見は認めない。呼吸音や心音での異常を認めない。

【血液生化学検査所見】 低アルブミン血症や好中球分画増加とNT-proBNPの軽度増加を認める (表3)。

【漢方学的診断】

望診 顔色は青白色で不良。両下眼瞼は黒色変化。

舌候 裂門(+)、紅絳舌、白苔、舌下静脈怒張(-)、乾燥あり。

問聞診 明らかな冷えなし。2便良好。

切診 脈候 沈弱

腹候 腹力虚、軟弱、皮膚の乾燥あり。

四診合算 太陰～少陰病期 虚証 脾気虚 血虚

【経過】 気血両虚があることから、人参養栄湯の内服を開始した。内服後3ヵ月で寺澤の気虚スコアは49点から28点へ減少し、血虚スコアも30点から16点へ改善した。また、息切れや喀痰、疲労倦怠感、不眠症状も消失した (表4)。血液生化学検査所見で、血中Albは投与前3.2g/dLであったが、投与1ヵ月で3.5g/dL、投与3ヵ月で3.8g/dLと増加を示した。しかし、肺機能や動脈血液ガス検査所見に大きな変化は認めなかった。

表3 症例2 血液生化学検査所見

TP	5.4 g/dL	WBC	8600 /μL
Alb	3.2 g/dL	Neutro	86 %
T-bil	0.45 mg/dL	Eosin	0 %
AST	14 U/L	Ly	10 %
ALT	15 U/L	RBC	428×10 ⁴ /μL
LDH	186 U/L	Hb	12.8 g/dL
CPK	36 U/L	Plt	27.8×10 ⁴ /μL
BUN	17.3 mg/dL	IgE	271 U/mL
Cre	0.9 mg/dL	NT-proBNP	213 pg/mL
Na	144 mEq/L		
K	4.56 mEq/L		
Cl	89 mEq/L		
CRP	0.23 mg/dL		

表2 症例1 症状の経過

自覚症状	気虚スコア		血虚スコア	
	投与前	3ヵ月後	投与前	3ヵ月後
疲労倦怠感	2	1	0	0
食欲不振	1	0	0	0
息切れ	2	1	0	0
咳嗽	1	0	1	1
喀痰	3	1	1	1
不眠	1	0	0	0

3：日常生活に支障がある
2：症状はあるが日常生活に支障をきたす程ではない
1：症状があまり気にならない
0：症状が全くない

表4 症例2 症状経過

自覚症状	気虚スコア		血虚スコア	
	投与前	3ヵ月後	投与前	3ヵ月後
疲労倦怠感	2	1	0	0
食欲不振	1	0	0	0
息切れ	3	1	0	0
咳嗽	0	0	0	0
喀痰	1	0	0	0
不眠	2	0	0	0

3：日常生活に支障がある
2：症状はあるが日常生活に支障をきたす程ではない
1：症状があまり気にならない
0：症状が全くない

考 察

COPDは、気管支喘息や心不全、繰り返す肺炎など全身に多彩な合併症を持つことが多く、繰り返し増悪することで、フレイル、サルコペニアに陥り患者のQOLは低下する。特に、ACOの症例では、適切な吸入薬や貼付薬など気管支拡張を中心とした標準治療を行うなかで、本症例のように急性増悪後の治療に難渋することも多い。

2症例で使用した人參養榮湯は、宋代の『太平惠民和劑局方』に記載され、「積勞、虚損、四肢沈滯、骨肉酸痠、吸々少氣、行動喘噎、小腹拘急、腰背強痛、心虚驚悸、咽乾、唇燥、飲食味なく、陽陰衰弱、悲憂慘戚、多臥少起、久しき者は積年、急なる者は百日にして、漸く瘦削に至り、五臓の氣端き、振復すべきこと難きを治す。また、肺と大腸と俱に虚し、咳漱、下痢、喘乏、少氣、嘔吐、痰涎を治す。」¹⁾とある。その方意は四肢倦怠、臥床傾向、呼吸促拍で、水様性喀痰が増加した、下痢や嘔吐になりやすい脾肺氣虚、強い貧血と皮膚乾燥のある血虚症状を呈した本2症例に効果的だと思われる。『勿誤藥室方函口訣』には、「この方は氣血兩虚多しとすれども十補湯に比すれば遠志、橘皮、五味子ありて、脾肺を維持する力勝れり。三因には肺と大腸とともに虚するを目的として、下痢、喘乏に用いてあり。万病もこの意味のあるところに用いるべし」²⁾とある。本2症例でも、十全大補湯より喀痰のコントロールに優れ呼吸症状の改善に有効と思われる本方を使用した。2症例に使用する方剤として補中益氣湯や六君子湯、人參湯なども考えられるが、強い裏寒は少ないこと、血虚が強いことを考慮し脾氣虚だけではなく補氣補血が必要と思われ本方を使用した。

人參養榮湯の生薬構成は、人參、黄耆、茯苓、白朮、陳皮、五味子、遠志、当歸、芍藥、地黄、桂枝、甘草からなる。桂枝が裏寒を改善させ、人參、黄耆、茯苓が補氣を行い、当歸、芍藥、地黄で補血することから氣血兩虚に対応する。甘草は構成された生薬を調和させつつ補氣し、茯苓、遠志による安神作用、陳皮による理氣作用で意識状態の改善にもつながる。また、陳皮、五味子、遠志により去痰、平喘効果を得られることで慢性呼吸器病変に伴う症状の緩和を得られる^{3, 4)}。呼吸器領域で、人參養榮湯の報告例は、本邦で検索しえた範囲内で人參養榮湯が非定型抗酸菌症の管理に有効であった報告⁵⁾や、当科で経験したCO₂ナルコーシスを呈した呼吸不全に人參養榮湯や大建中湯

を投与し改善しえた報告例⁶⁾、人參養榮湯と香蘇散を併用して軽度認知障害のある患者の管理に有用であった報告例⁷⁾を認めたものの報告症例数が少なく、今後の慢性気道病変に人參養榮湯を投与した症例の蓄積が待たれる。特に当科で経験した症例1や症例2、玉野らの経験した症例は、血液生化学検査所見で血中アルブミンやヘモグロビンの増加など栄養状態が改善する中で全身状態が安定しており、慢性呼吸器疾患を持つ患者層のなかで、羸瘦やフレイルを合併した患者に特に効果的な可能性がある。人參養榮湯は、NOなどの組織障害因子の産生を抑え、炎症を抑制する作用をマウスを用いた実験で認めている⁸⁾。本症例群に認めた慢性炎症の強い基礎疾患がある場合、氣血兩虚した全身消耗状態を作り出した原因となる過剰な免疫応答を低下させ、組織障害が抑制される可能性があり、今後さらに慢性呼吸器病変の悪化予防に活用されることが望まれる。

結 語

COPD気管支喘息オーバーラップ急性増悪後の患者の管理に人參養榮湯が効果的であった2症例を経験した。特に慢性呼吸器疾患を持つ患者のなかでフレイルやサルコペニアの進行した患者、羸瘦のある患者での使用が期待される。適切な人參養榮湯が効果的な証をさらに把握する必要がある。

本症例で使用した人參養榮湯はクラシエ製品を使用した。

【参考文献】

- 1) 吉富兵衛 訓註: 和劑局方. 緑書房, 東京: 179-180, 1992
- 2) 長谷川弥生: 勿語藥室「方函」「口訣」積義. 創元社, 大阪: 103, 1985
- 3) 神戸中医学研究会: 中医臨床のための中薬学. 医歯薬出版株式会社, 東京: 151-153, 1992
- 4) 森 雄材: 漢方処方の構成と適用. 医歯薬出版株式会社, 東京: 48-49, 84-85, 1985
- 5) 野上達也 ほか: 漢方治療が奏効したと思われる肺Mycobacterium fortuitum感染症の1例. 結核 81: 525-529, 2006
- 6) 阿南栄一郎 ほか: CO₂ナルコーシスを呈した呼吸不全の改善に漢方が奏効した1例. 日東医誌 69: 15-21, 2018
- 7) 玉野雅裕 ほか: 高度の疲労倦怠感, 食欲不振を伴った陳旧性肺結核に人參養榮湯合香蘇散が著効した1例. 日東医誌 69: 127-132, 2018
- 8) Tanaka K, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin'yoeito) on nitric oxide-mediated lung injury in a mouse infected with murine cytomegalovirus. Int Immunopharmacol 6: 678-685, 2006

進行再発大腸がん治療中の患者に対する 人參養栄湯の有用性

原町赤十字病院 外科(群馬県) 内田 信之

切除不能な進行再発大腸がんに対する薬物療法や手術方法の進歩は、患者のQOL改善と生命予後の向上につながっている。しかし、長期におよぶがん化学療法は患者の身体のみならず精神的な面においても大きな負担を強いている。代表的な補剤である人參養栄湯は、がん化学療法の有害事象に対して有用性が確認されている。そこで、人參養栄湯を進行再発大腸がん患者に使用したところ、PSや栄養状態は悪化することなく、筋肉量は維持された。

Keywords 進行再発大腸がん、人參養栄湯、悪液質

はじめに

切除不能な進行再発大腸がんの治療目的は、予後向上とQOL(Quality of life)の改善である。最新の薬物療法の進歩は生存期間の延長をもたらし、予後向上という点では以前に比べ明らかに良くなっている。一方、これらの治療を行うことで発症する有害事象のために、QOLを低下させることも少なからず経験する。よって、薬物療法を継続するためには、有害事象をできる限り少なくすること、また栄養状態を維持し全身の筋肉量の低下を抑えること、つまり悪液質の進行を抑えることが重要である。

人參養栄湯は気血両虚を補う代表的な補剤であり、がん治療においてもさまざまな領域で使用されてきた。消化器がん術後に使用されるフルオロウラシルに伴う食欲不振、倦怠感、悪心・嘔吐、口内炎、不眠、手足の冷え、貧血や体重減少を改善するという報告や¹⁾、大腸癌化学療法におけるキードラッグの一つであるオキサリプラチンの重大な有害事象である神経障害性疼痛に対する有効性の報告もある²⁾。

今回私たちは、進行再発大腸がんの高齢患者2例にがん化学療法を行いながら人參養栄湯を使用し、有用であった経験をしたので報告する。

症例 1

手術時79歳、女性。身長145.2cm、体重62.3kg、PS3(つまり、限られた自分の身の回りのことしかできず、日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす状態)

【既往歴】 喘息、高血圧で内服治療中

【現病歴】 X年4月 S状結腸癌 多発肝転移、肺転移の診断後に、S状結腸切除

【病理診断】 中分化腺癌 pT4b(膀胱) pN2(5/12) M1b(H3, PUL1, P1) stage4

RAS wild type UGT1A1 wild type

術後治療の推移

術後経過は良好で、手術1ヵ月後に1次治療としてFOLFOX(フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、オキサリプラチン)+血管新生阻害薬であるベバシズマブによる薬物治療開始。7ヵ月後のCTでは明らかな悪化はなかったが、CEA値が上昇してきたこと、またベバシズマブの副作用である出血傾向の一つと考えられた内痔核からの出血が増加し輸血を要するに至ったこともあり、内痔核根治術施行後のX+1年1月に、2次治療としてFOLFIRI(フルオロウラシル、レボホリナートカルシウム、イリノテカン)+抗EGFR抗体薬であるパニツムマブに変更。同時に、栄養状態や倦怠感の改善および体重減少や悪液質への進行を抑えることを目的として、クラシエ人參養栄湯7.5g/dayとラコール®NF配合経腸用液2pack/dayの投与を開始した。なお、CT検査による病状確認を4回行っているが、SD(stable disease)状態を維持している。

血清CEA値、アルブミン値、CRP値の推移(図1左:次頁参照): CEA値は1次治療開始後にいったん低下したが再上昇、2次治療開始後もいったん低下したがその後再上昇している。血清アルブミンは低値でCRPは高値で推移しており、治療の全経過を通じて悪液質状態が持続しているものと考えられた。

体重変化と筋肉量の推移(図1右)：2次治療に変更し人參養榮湯を開始して以降、食事摂取量は増加し、腹水・胸水の増加なく浮腫の悪化もないが体重は徐々に増加した。筋肉量は腹部CTでの腸骨最頭側レベルの横断像で左右の大腰筋の輪郭をトレースし、面積の合計値(ROI：region of interest)を算出することで評価した³⁾。血清アルブミン低値、CRP高値で推移しており悪液質状態と判断していたが、大腰筋の筋肉量についてはほぼ不変であり、体内では蛋白異化の方向に必ずしも進んでないことが示唆された。

QOLの変化：PS3の状態は続いているが悪化はなく、トイレ洗面、食事摂取などの動作は自力で行うことは可能である。人參養榮湯を内服後、元気になり食事摂取が増えたという自覚があり、この薬剤の特徴の一つであるフレイルの予防効果が発揮されている可能性と⁴⁾、大腰筋の筋肉量が不変であることから悪液質の進行を抑制している可能性があると考えている。患者は現在に至るまで、約1年間人參養榮湯の内服を継続している。

症例 2

手術時84歳、男性。身長156.7cm、体重51.2kg、PS0

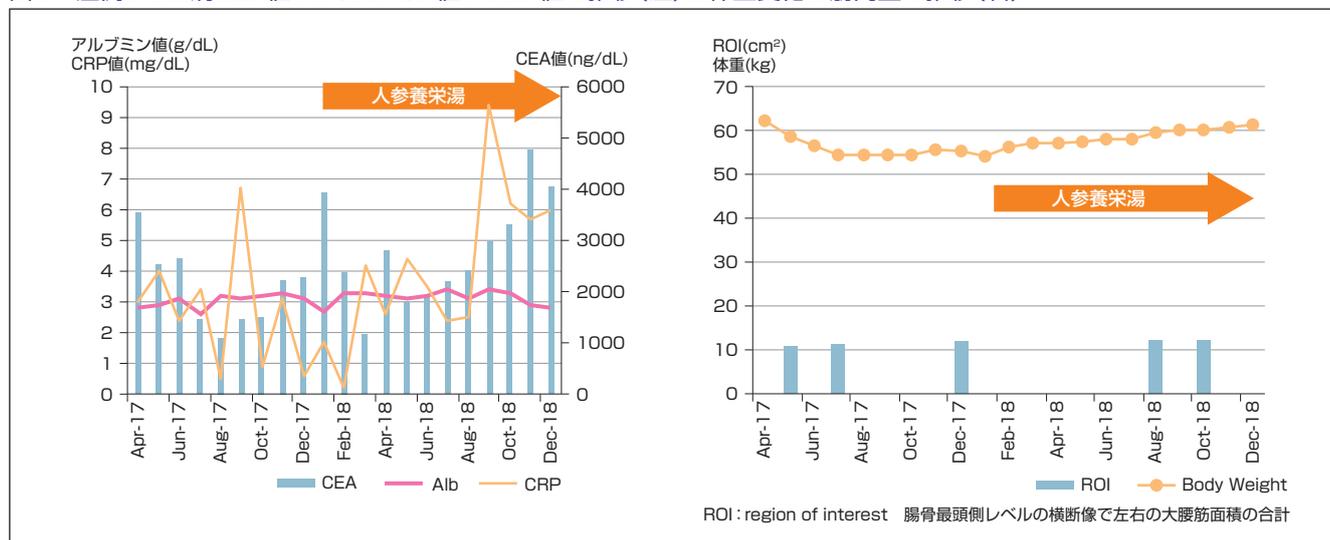
【既往歴】 咽頭癌で化学放射線治療、脳梗塞、高血圧

【現病歴】 X年6月 S状結腸癌 肝転移の診断後に、S状結腸切除 その2ヵ月後に肝転移巣切除

【病理診断】 中分化腺癌 pT3(膀胱)pN2(6/12)M1a(H1)stage4

RAS wild type UGT1A1 wild type

図1 症例1の血清CEA値、アルブミン値、CRP値の推移(左)と体重変化と筋肉量の推移(右)



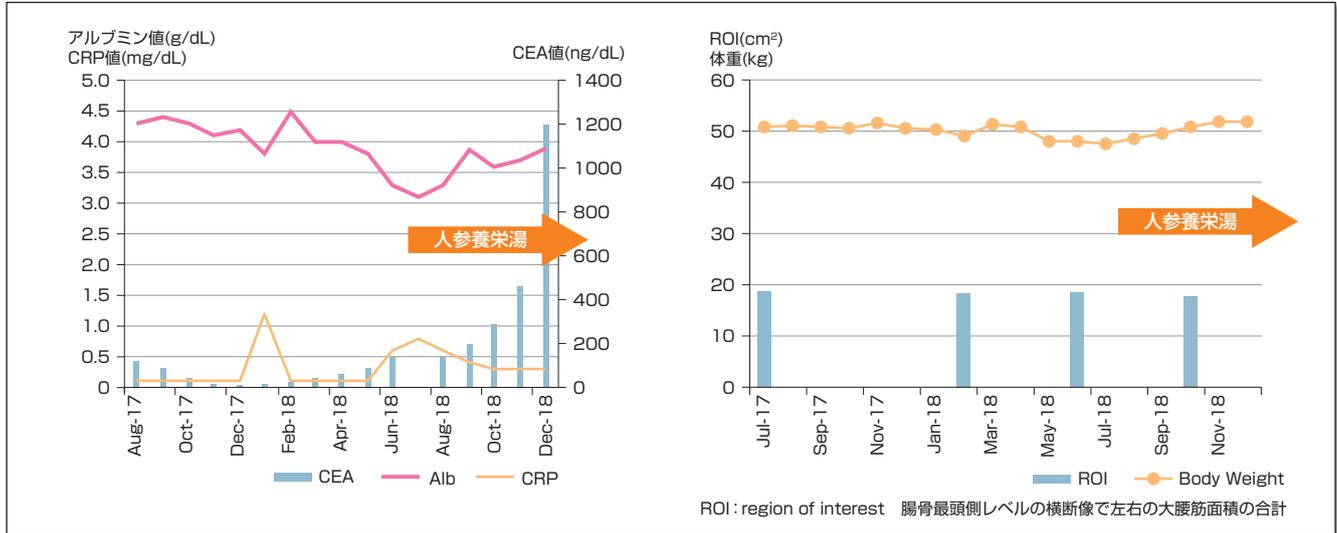
術後治療の推移

肝転移切除術後、テガフル・ウラシル配合剤＋ホリナートカルシウムによる薬物治療を開始したが、倦怠感などの有害事象のため1ヵ月で中止。X+1年8月に多発肝転移、肺転移の診断で、1次治療としてカペシタビン＋パバズマブによる薬物治療開始。X+2年6月に軽度の脳梗塞発作あり入院。脳梗塞は保存的治療で改善したが、画像上肺転移の増大とCEA値の再上昇あり、イリノテカン＋パニツムマブに変更。同時に有害事象の予防、および悪液質への進行、フレイルの悪化を抑えることを目的として、クラシエ人參養榮湯7.5g/dayの投与を開始した。病状確認のためのCT検査を3回施行しているが、SD (stable disease) 状態を維持している。

血清CEA値、アルブミン値、CRP値の推移(図2左)および体重変化と筋肉量の推移(図2右)：脳梗塞発作を起こしたX+2年6月頃、アルブミン値は若干低下したが以後回復。CEA値は最近徐々に増加している。体重や筋肉量については、治療経過中ほぼ一定であり、蛋白異化の方向へは進んでないことが示唆された。

QOLの変化：脳梗塞発作を起こした頃はPS2に低下したが、その後回復し現在はPS0を維持している。人參養榮湯を内服開始後本人の自覚的变化はないものの、がん化学療法有害事象も軽微で継続できていることは、間接的に人參養榮湯の効果が発揮されていると考えている。患者は現在に至るまで、半年以上人參養榮湯の内服を継続している。

図2 症例2の血清CEA値、アルブミン値、CRP値の推移(左)と体重変化と筋肉量の推移(右)



考 察

大腸がんの治療は、腹腔鏡手術を始めとする手術方法が進歩したこと、またさまざまな抗がん剤や分子標的薬が開発されたことなどの結果、患者のQOL改善や生命予後の向上につながったと考えられている。しかし、他臓器転移を伴う切除不能な進行再発大腸がんに限って言えば、生命予後が向上したとはいえ長期間におよぶがん化学療法は、患者の身体のみならず精神的な面においても大きな負担を強いることになる。したがってがん化学療法を行う患者に対しては、薬物によるさまざまな有害事象に対処するだけでなく、がんに伴う疼痛や抑うつ、倦怠感に加え、がんの進行の結果発生してくる悪液質などに対して、十分な支

持療法を行うことが重要である。

人參養栄湯は抗がん剤によるさまざまな身体的有害事象の軽減が期待できるだけでなく^{1, 2)}、意欲低下の改善などの向精神作用を併せ持つことも報告されている⁵⁾。今回私たちが経験した2症例も、画像上必ずしも改善していないものの、PSや栄養状態が悪化することなく、また筋肉量が維持できているということは、人參養栄湯の効果が発揮されていると考えられた。

がん化学療法を行う上で、漢方、特に人參養栄湯の果たす役割は今後ますます大きくなることが予想され⁶⁾、私たち臨床医はこの薬剤を必要とする患者をしっかりと見極め、正確な情報提供を行っていく責任を持つべきと考える。

【参考文献】

- 1) 阿部憲司: 術後維持化学療法における人參養栄湯の使用経験. Prog Med. 10: 2855-2863, 1990
- 2) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin' yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
- 3) 森 直治 ほか: がん患者におけるCT大腰筋面積測定の意味. 静脈経腸栄養 29: 1211-1217, 2014
- 4) 向坂直哉 ほか: フレイルに対する人參養栄湯の臨床検討. phil漢方 73: 4-8, 2018
- 5) 向坂直哉: フレイルと人參養栄湯. phil漢方 64: 17-19, 2017
- 6) 乾 明夫: がん緩和医療と人參養栄湯—より良き支持療法を目指して. phil漢方 71: 13-17, 2018

神経痛に対する麻杏薏甘湯の効果

野口内科クリニック(石川県) 野口 隆俊

神経痛とされる症状(痛み・しびれ)を訴え、NSAIDsによる治療が無効であった症例に対するクラシエ麻杏薏甘湯の単独投与による治療効果を検討したところ、麻杏薏甘湯は神経痛の症状に有用であった。本稿では、麻杏薏甘湯が有用であった症例を供覧し、さらに麻杏薏甘湯の痛み・しびれに対する作用機序について考察した。

Keywords 麻杏薏甘湯、神経痛、エフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス

はじめに

高齢化社会において神経痛とされる症状を訴える人が多くなっている。現在、神経痛の治療はNSAIDsを中心に行われているが、十分な効果は得られていない。

今回、神経痛の症状(痛み・しびれ)を訴える患者に麻杏薏甘湯を投与し、有用な結果を得たため報告する。

対象と方法

【対象】 NSAIDsによる治療では無効の神経痛症状を訴える症例で、症状の部位は問わず、また原因も限定しない。

【方法】 神経痛の症状に対してはクラシエ麻杏薏甘湯エキス細粒を単独投与した。NSAIDsなど他の薬剤は併用せず、他科で処方された場合には除外とした。

結果

クラシエ麻杏薏甘湯の服薬後、症例によって効果が確認されるまでの日数には大きな差があり、一定の経過時間は確認できなかった。ゆるやかに痛み・しびれが改善する症例もあったが、速やかに改善する症例もあった。

症例 1

【症例】 66歳、男性

【既往歴】 糖尿病

【現病歴】 X年12月、四肢末端にしびれ。整形外科にて頸椎症と診断されたが、特に治療は受けていない。

【治療経過】 12月より麻杏薏甘湯 6g分2にて服薬開始。しびれはなかなか改善しなかったが、X+1年3月になり軽減。その後もゆっくりとしびれは消失に向かった。

経過観察により時にしびれは増悪している。X+1年7月

には下肢末端に冷感を感じるだけになっている。血液検査ではHbA1c 7.1%~7.6%と安定している。糖尿病性神経障害は考えられない。

症例 2

【症例】 62歳、女性

【既往歴】 なし

【現病歴】 X年3月、ランニング中に転倒。その後腰部のピリピリとした痛みを自覚し、整形外科を受診。側彎症を認めるも腰部のピリピリとした痛みの原因は特定できなかった。

3月より麻杏薏甘湯 6g分2にて服薬開始。

5月に他院整形外科を受診。MRIにて仙骨嚢胞が確認されたが、ピリピリとした腰部の痛みの原因とは考えられなかった。

6月初めにはピリピリとした腰部の痛みは消失、麻杏薏甘湯の服薬を中止。

症例 3

【症例】 29歳、女性

【既往歴】 なし

【現病歴】 X年5月、頰脈にて受診。この時頸部から背部と両側前腕にしびれを自覚。5月より麻杏薏甘湯 6g分2にて服薬開始。

約10日後、頸部をはじめ前腕のしびれは消失した。

症例 4

【症例】 60歳、女性

【既往歴】 慢性気管支炎

【現病歴】 X年6月、右前腕のしびれと痛みを自覚。

6月より麻杏薏甘湯 6g分2にて服薬開始。
翌日にはしびれ・痛みともに消失。

症例 5

【症 例】 65歳、女性

【既往歴】 脂質代謝異常症、気管支喘息

【現病歴】 X年11月、右肩のしびれ・痛みを自覚。麻杏薏甘湯 6g分2にて服薬開始。

14日後、朝は痛み・しびれは改善したが、午後からは増悪している。

1ヵ月後には時に痛み・しびれを自覚するも改善。

X+1年3月には、寒い朝には痛み・しびれを自覚するが改善、4月には消失した。

途中、整形外科を受診するが、MRI検査等で異常は認めない。頸椎症と診断された。

考 察

神経痛の原因は、頸椎症のほか、原因不明の症例もあった。

麻杏薏甘湯の服薬後、速やかにしびれ・痛みともに改善する症例もあるが、緩徐な経過でしびれ・痛みが改善、消失する症例もあり、一定の傾向は認めなかった。過去にはNSAIDsの併用を試みたが、症状の改善傾向には大きな差はなかった。

クラシエ麻杏薏甘湯が神経痛の症状に対して有用であることが確認された。この鎮痛・しびれ改善の理由についていろいろと検索したが過去に報告例がなかったが、北里大学の小林が報告した「麻黄およびエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE: ephedrine alkaloids-free EHE) の鎮痛作用と副作用の報告」をYAKUZAI ZASSHIに認めることができた¹⁾。小林によると麻黄は「中国薬典2010版」では「辛微苦、温、汗を発し寒を散ず、肺を宣し咳を平らく、水を利し腫を消す」とし、「本草綱目」、吉益東洞「薬徴」、浅田宗伯「古法薬儀」においても同様な説明がなされており、共通部分は「咳、喘息をとめる、また末梢血液循環を改善して末梢を温め、鎮痛し、末梢血管の拡張によって放熱を促進し、解熱する。さらに体液の偏在すなわち浮腫を除く」効能、「微苦、辛(麻痺性)」味を有する、としている。

これはカプサイシンなどの辛味物質やpH6以下の酸、

43℃以上の熱に反応する侵害受容体であると報告している。この侵害受容体はTRPV1 (transient receptor potential vanilloid 1)であり、このTRPV1を刺激すると知覚神経終末からsubstance Pやcalcitonin gene-related peptideなどの神経ペプチドが遊離され、末梢血管が拡張し、末梢からの放熱や体液産生が促進されるとしている。これらは解表薬として理解されてきた。TRPV1に関連した鎮痛については、その他にも薄荷の主成分メントールの類似体である4-イソプロピルシクロヘキサノールという物質が痛みのセンサーであるアノクタミン1とTRPV1の相互作用によってもたらされる痛みに対して鎮痛効果を有しているという発表もあった²⁾。さらにTRPV1とほとんど共発現しているTRPA1チャンネルを大建中湯が活性化させて腸管の血流を改善したという報告もある³⁾。

小林らによるシンポジウムではEFEは麻黄の主効能である解表作用が期待できるとしていた。EFEはマウスでの実験では経口投与にて鎮痛作用を示し、麻黄で認められてきた副作用である不眠・不整脈などの副作用を除去できるとしている。

クラシエ麻杏薏甘湯による痛み・しびれの改善効果はEFEによるものと推測した。今後この成分は新しい鎮痛剤として利用可能であると思われる。

まとめ

麻杏薏甘湯は原因を問わず、一般に神経痛の症状とされる痛み・しびれに対して有用であった。効果発現時間は一定ではなく、急速な改善もあれば緩徐な改善もあり、効果判定は時間を要した。この改善効果はエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキスによるものと推測され、今後同成分による薬剤による治療が期待された。

【参考文献】

- 1) 小林義典: 麻黄及びエフェドリンアルカロイド除去麻黄エキス (EFE) の鎮痛作用と副作用. YAKUGAKU ZASSHI 137: 87-194, 2017.
- 2) Takayama Y, et al.: 4-isopropylcyclohexanol has potential analgesic effects through the inhibition of anoctamin 1, TRPV1 and TRPA1 channel activities. Sci Rep. 7, 2017, 443132.
- 3) Kono T, et al.: Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1) -dependent adrenomedullin upregulates blood flow in rat small intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2013, 304 (4), G428-436

軽度認知障害の認知機能に対する 抑肝散加陳皮半夏長期投与の臨床報告

—2～3年経過例での評価(第2報)—

まつもと脳神経・内科クリニック(福島県) 松本 正人

軽度認知障害でMMSE 24点以上、もの忘れに対する不安感を持ち、本調査への参加に同意が得られた15例を対象に、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83) 7.5g/日を2～3年継続投与し、認知機能検査および不安検査を実施した。その結果、認知機能のうち記憶に有意な改善が認められたことから、本剤はMCIから認知症への進展を長期間抑制する有用な薬剤となることが期待される。

Keywords

軽度認知障害(MCI)、Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)、State Trait Anxiety Inventory (STAI)、抑肝散加陳皮半夏、記憶

はじめに

軽度認知障害(MCI)は、認知機能は正常とは言えないが、認知症の診断基準は満たしておらず、基本的な日常生活機能は行える、認知症の前段階の状態とされている。厚生労働省により推計された資料(平成24年)によると、65歳以上の高齢者でのMCI有病者数は約400万人(13%)であり、将来的に増加傾向にあると言われている¹⁾。認知症、特にアルツハイマー型認知症(AD)は、一旦発症すると進行性であり、現時点では薬物治療を介入しても進行を止める、あるいは改善させる効果はない²⁾。一方、MCIについては5～15%/年程度が認知症へコンバージョンし、16～41%/年が正常へリバージョンすると報告されていることから³⁾、MCIの段階での認知症発症予防を目的とした早期治療介入の重要性が指摘されている。

筆者は、以前に認知症のBPSDなどに使われる漢方薬の抑肝散加陳皮半夏をMCI患者20例に6ヵ月間投与したところ、認知機能のうち記憶に有意な改善が認められたことを報告した⁴⁾。しかし、6ヵ月という短期間の効果であり、この改善効果が長期間にわたって維持されるか否かが認知症発症予防において重要なポイントとなる。

今回、抑肝散加陳皮半夏を2～3年間投与したデータが得られたので報告する。

対象と方法

2014年10月から2015年11月までに当院を受診した

MCI患者で、Mini-Mental State Examination (MMSE) 24点以上、もの忘れに対する不安感を持ち、本調査への参加について文書による同意が得られた27例中、抑肝散加陳皮半夏を2～3年(平均2年5ヵ月)継続服用し、評価可能であった15例(男性5例、女性10例、平均年齢76.1±4.2歳)を対象とした。原疾患は、高血圧:3例、糖尿病:3例、脂質異常症:2例、ラクナ梗塞:2例、不眠症:1例、過活動膀胱:1例、てんかん:1例、なし:7例であった(重複あり)。薬剤、正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、甲状腺機能低下症、ビタミンB₁₂欠乏症等による認知機能障害が疑われる例は除外した。また、全例に対して血液検査、頭部MRIを施行した。なお、調査から脱落した12例の内訳としては、再来院なしが8例、AD発症が1例、脳梗塞発症が1例、漢方薬が飲みにくいため服用を中止したのが2例であった。

クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(KB-83) 7.5g/日(1日2回、朝・夕食前)を投与し、投与前と投与6ヵ月後、2～3年後にAddenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R)⁵⁾、State Trait Anxiety Inventory (STAI)⁶⁾を評価した。想起課題の学習効果を避けるため、評価は実施後6ヵ月以上の期間を空けて実施した。なお、1例については6ヵ月時点でACE-R、STAI検査のキャンセルのためにデータが得られなかった。

なお、本研究はまつもと脳神経・内科クリニック倫理委員会の臨床研究のガイドラインに従って行い、倫理委員会の承認を受けている。

評価項目

1) ACE-R

ACE-Rは注意/見当識、記憶、言語流暢性、言語、視空間認知の5つの認知領域を評価する簡易認知機能検査であり、MMSEを包含する。したがって、ACE-Rを施行するとMMSEも同時に評価可能となる。総得点は100点で、得点が高いほど認知機能が高いことを示す。

2) STAI

STAIは状態不安と特性不安に分けられる。状態不安は「今まさに、どのように不安を感じているか」という一過性の状況反応を表し、特性不安は「定常的にどのように不安を感じているか」という比較的安定した個人の性格傾向を表す。状態不安と特性不安は、それぞれ20項目の質問で構成され、1項目の質問に対して「全く当てはまらない(ほとんどない)」～「非常によく当てはまる(ほとんどいつも)」までの4段階で選択する。状態不安と特性不安はそれぞれ総得点が80点で、点数が高いほど不安が強いことを示す。

データは平均値±標準偏差で表し、統計解析はpaired t-testを用いた。危険率 $p < 0.05$ の場合を統計学的に有意差ありとした。

図1 ACE-R

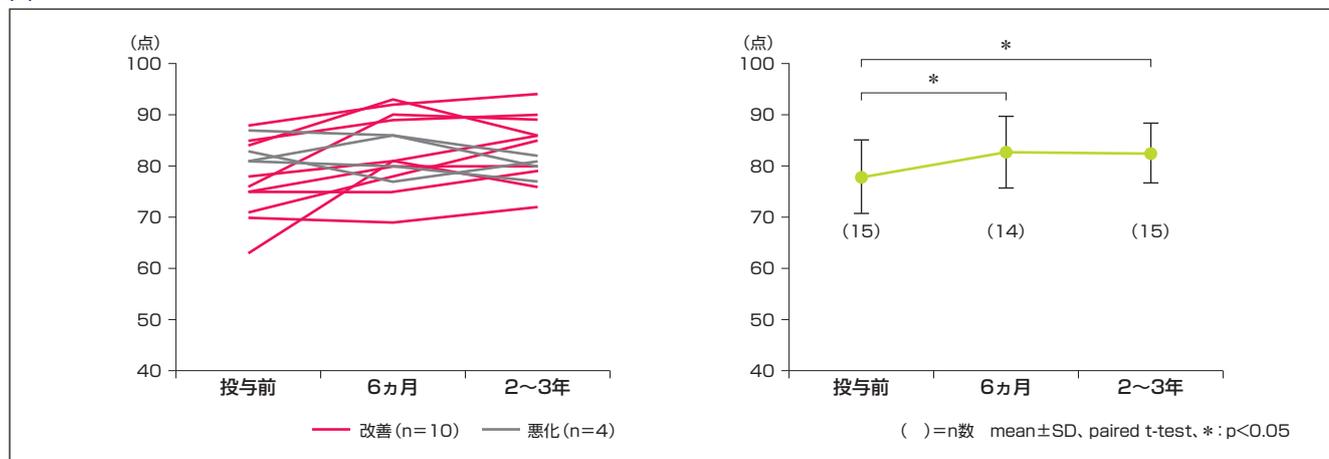
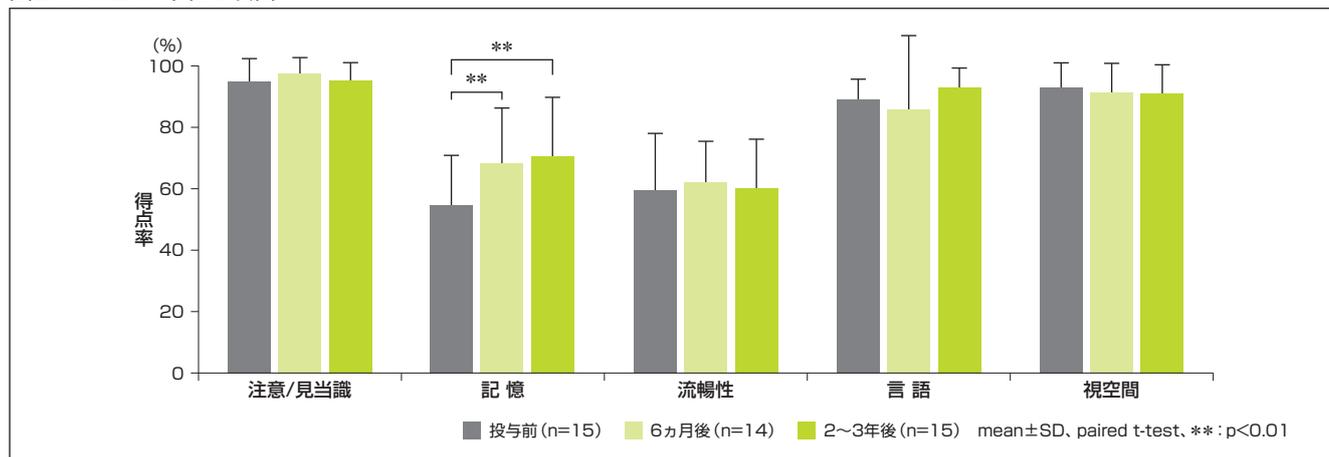


図2 ACE-R 下位5項目



結果

抑肝散加陳皮半夏を継続服用できた15例のACE-Rの総点は投与前 77.9 ± 7.2 点から投与6ヵ月後 82.6 ± 7.0 点と有意な上昇が認められ、2~3年後においても 82.5 ± 5.8 点と有意な上昇が維持された($p < 0.05$) (図1)。ACE-Rの下位5項目中の注意/見当識、流暢性、言語、視空間の4項目では投与前後で有意な変化は認められなかったが、記憶は投与前の得点率 $54.9 \pm 16.2\%$ から投与6ヵ月後 $68.4 \pm 18.0\%$ と有意な上昇が認められ、2~3年後においても $70.8 \pm 19.2\%$ と有意な上昇が維持された($p < 0.01$) (図2)。一方、MMSEは投与前 28.5 ± 1.7 点から投与6ヵ月後 28.5 ± 2.0 点、2~3年後 28.6 ± 1.6 点と有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

STAIの状態不安は投与前 48.5 ± 9.2 点から投与6ヵ月後 47.5 ± 11.1 点、2~3年後 48.6 ± 7.1 点、特性不安は投与前 44.5 ± 11.6 点から投与6ヵ月後 45.6 ± 11.1 点、2~3年後 44.4 ± 8.3 点といずれも有意な変化は認められなかった(データ図示せず)。

本調査中、本剤に起因すると考えられる有害事象はみられなかった。

考 察

これまでMCIに対して様々な薬物療法が試みられてきたが、いずれの報告でも認知症への進行を予防する効果は確認できていない⁷⁾。最近、原田らは六君子湯でMCI(MMSE 24点以上)の認知機能の改善を認めたとし、MCIの認知症へのコンバージョンの予防薬になりうる可能性を報告している⁸⁾。しかし、認知機能改善効果は4週間と短期間であり、この効果が長期間にわたって持続するかどうかは検討がなされていない。また、評価期間が4週間という短期間では、MCIの患者では学習効果のために改善した可能性も否定できないと考える。筆者は、この学習効果を避けるために評価期間を6ヵ月以上とした。認知症は数年にわたって経過進行する病態であるため長期間の効果についての検討が必要であるが、本研究のように2~3年の長期投与効果を検討した報告は渉猟した範囲では見当たらない。著者の前回の検討では6ヵ月で認知機能の有意な改善効果を認めたと報告したが⁴⁾、今回、2~3年経過しても認知機能の有意な改善効果が維持されることが示された。この結果から、抑肝散加陳皮半夏は長期間にわたってMCIの認知症発症を抑制する可能性を示しており、MCIにおける認知症発症の予防薬となる可能性がある。また、興味深いことに、対象としたMCIは、投与前のACE-Rの下位項目である記憶スコア(満点26点)で得点率が75%以下(20点以下)の症例が15例中13例と、健忘型MCIの症例が多く含まれていたことから、MCIの中でも少なくとも健忘型MCIに対して効果を示す薬剤ではないかと考える。

抑肝散加陳皮半夏の構成生薬のうち、釣藤鈎には神経保護作用⁹⁾、川芎と当帰には空間記憶改善作用¹⁰⁾、白朮とその成分アトラクチレンノリドⅢにも記憶障害改善作用¹¹⁾が確認されている。特に、陳皮には神経保護作用¹²⁾やミエリン再生作用¹³⁾、記憶障害改善作用^{14, 15)}、さらに、陳皮に含まれるノビレチンには慢性アルツハイマー病モデルにおいて抗認知作用を示したと報告されており¹⁶⁾、これら生薬の持つ作用がMCI患者の記憶の改善・維持に寄与したことが考えられる。また、抑肝散加陳皮半夏と前述の六君子湯の構成生薬で朮、茯苓、半夏、陳皮、甘草の5種の生薬が共通していることから、抑肝散加陳皮半夏にも認知機能改善効果が考えられているグレリン⁸⁾が六君子湯と同様に分泌され認知機能改善効果を示したのかもしれない。

抑肝散加陳皮半夏および構成生薬の陳皮には抗不安作用があることも報告されている¹⁷⁾が、前回の検討と同様⁴⁾に今回の長期投与の検討でも不安検査のSTAIには投与前後で有意な変化は認めなかった。投与前の不安症状がそれほど強くない症例が含まれていたこと、また評価法が適切で

あったのかも含めて再検討する必要がある。

本調査では抑肝散加陳皮半夏を2~3年という比較的長期の投与を行った。今後はさらに投与期間、症例数を増やすことで、MCIに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性を確立していきたい。

結 論

MCI患者に抑肝散加陳皮半夏を2~3年の長期投与したところ、認知機能のうち記憶に有意な改善が認められたことから、本剤はMCIから認知症への進展を長期間抑制する有用な薬剤となることが期待される。

【参考文献】

- 1) 社保審一介護給付費分科会第115回(H26.11.19)参考資料1 認知症施策の現状について
- 2) 谷向 知: 認知症の薬物療法・非薬物療法の原則: 日本医師会雑誌 147・特別号(2): 216-221, 2018
- 3) 日本神経学会 監修: 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院: 147, 2017
- 4) 松本正人: 軽度認知障害(MCI)の認知機能に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床報告-6ヵ月での評価-. phil漢方 63: 25-27, 2017
- 5) Yoshida H, et al.: Validation of the revised Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R) for detecting mild cognitive impairment and dementia in a Japanese population. International Psychogeriatrics 24: 28-37, 2012
- 6) 肥田野直 ほか: 新版STAIマニュアル. 実務教育出版: 4-16, 2000
- 7) 日本神経学会 監修: 認知症疾患診療ガイドライン2017. 医学書院: 157-158, 2017
- 8) 原田克彦 ほか: 六君子湯の認知機能に対する効果-特にMCIに対する有用性-. 脳21 18: 291-297, 2015
- 9) 松本欣三 ほか: 釣藤鈎アルカロイドおよびイソリソコフィリンのin vitro海馬虚血モデルにおける神経保護作用とその機序. 和漢医薬学雑誌 20: 169, 2003
- 10) 劉 安信: 当帰芍薬散の実験的空間記憶障害ならびに神経細胞死の抑制作用に関する神経薬理的研究. 福岡大学薬学集報 18: 136-145, 2008
- 11) 福永浩司 ほか: 抑肝散加陳皮半夏のアルツハイマー病症状改善のメカニズム. phil漢方 60: 32-33, 2016
- 12) 渡部晋平 ほか: 生薬陳皮の薬理作用-神経保護作用を中心に-. phil漢方 41: 28-29, 2013
- 13) Sato N, et al.: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM 2010: doi: 10.1093/ecam/neaq001
- 14) 山國 徹 ほか: 陳皮の抗認知症成分nobiletinの薬理作用とその機能性食品開発への応用. 日薬理誌 132: 155-159, 2008
- 15) 山國 徹 ほか: 陳皮の抗認知症成分ノビレチンによるアミロイドβペプチド(Aβ)の神経毒性発現抑制とAβ誘発性記憶障害改善. YAKUGAKU ZASSI 130: 517-520, 2010
- 16) Nakajima A, et al.: Anti-dementia Activity of Nobiletin, a Citrus Flavonoid: A Review of Animal Studies. Clin. Psychopharmacol. Neurosci 12: 75-82, 2014
- 17) Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013

人参養栄湯を使いこなす ②

十全大補湯との違い(続)



入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

前回は、人参養栄湯とその類似処方である十全大補湯の使い分けについて、両者の出典である「和剂局方」の記載をもとにお話した。大雑把に言って、人参養栄湯のほうが長期にわたる疲労困憊により、すなわち高齢者により、ということであった。

今回はその続きで、構成生薬に着目してみる。

両者を表にしてみると次のようになる。

生薬	人参養栄湯 (g)	十全大補湯 (g)
トウキ(当帰)	4.0	3.0
シャクヤク(芍薬)	2.0	3.0
ジオウ(地黄)	4.0	3.0
センキュウ(川芎)	—	3.0
ニンジン(人参)	3.0	3.0
ビャクジュツ(白朮)	4.0	3.0
ブクリョウ(茯苓)	4.0	3.0
カンゾウ(甘草)	1.0	1.5
ケイヒ(桂皮)	2.5	3.0
オウギ(黄耆)	1.5	3.0
チンピ(陳皮)	2.0	—
ゴミシ(五味子)	1.0	—
オンジ(遠志)	2.0	—

一目瞭然だがかなり重複がある。このうち赤字で書かれたものが四物湯、緑字が四君子湯の原型である。それぞれ血・気を補う重要処方だ。ちなみに四物湯+“原型四君子湯”は八珍湯^{ほっちんとう}という。この“八珍湯骨格”が気・血をとにも補う。

十全大補湯は、八珍湯に、温めて血行を促進する桂皮と、気を補い汗を止める(固表止汗)黄耆とが配合され、八珍湯を強化したような処方になっている。一方の人参養栄湯は、“ほぼ十全大補湯”(川芎がない)に陳皮・五味子・遠志の3つが加入する。したがって、構成生薬の上からは、量の問題を無視すれば、陳皮・五味子・

遠志が両処方の違い、人参養栄湯と十全大補湯の使い分けのポイントとなる。

これらの生薬の作用を表にするとこうなる。

生薬	薬能
チンピ(陳皮)	脾の機能を補い、気の流れを改善する(理気作用)。水毒から生じる痰を解消する(化痰作用)。
ゴミシ(五味子)	主に肺に作用し、咳や汗を止める(収斂作用)。
オンジ(遠志)	精神を安定させ、認知機能を補強する(安神・醒脳開竅作用)。

ここで生薬の量も考慮すると、十全大補湯が純粋に補気+補血作用を持つのに対し、人参養栄湯はそれと比較して、

- ① 瘀血改善作用は若干弱い(川芎がない)。
- ② 脾を補い気を作り出す作用は若干強い(茯苓・白朮が多い)。
- ③ 水毒改善作用・痰を除く作用が強い(茯苓・白朮が多い+陳皮)。
- ④ 気道に作用する(陳皮・五味子)。
- ⑤ 脳機能により(遠志・陳皮*)。

*陳皮には最近、認知症にも効果がありそうだとの研究報告がなされている²⁾。

といえるだろう。

前回は、十全大補湯=老若男女の諸虚を治し、人参養栄湯=積勞虚損(高齢者)の慢性の冷え¹⁾を治す、というふうに述べたが、上の③~⑤に着目すれば、人参養栄湯は、認知力や消化力が低下し慢性呼吸器疾患を抱えた、冷えを訴える高齢者に良い、とイメージできるだろう。

(次号へ続く)

【文献】

- 1) 平田昌敬 ほか: 下肢の冷えに対する人参養栄湯の有用性の検討. 医学と薬学 73(1): 65-69, 2016.
- 2) 工藤千秋 ほか: アルツハイマー病の発症機構と陳皮の臨床応用~ADの発症・進展にミエリン損傷が関与する可能性 (<http://www.kampoyubi.jp/material/clinical/pdf/GR-127>).

さかざきこどもクリニック(大阪府) 坂崎 弘美

キーワード 漢方薬、小児、服薬指導

はじめに

「お子さんに元気になってもらうために、漢方薬を飲んでもらいたい！」これは、漢方薬を愛する医師にとって切実な願いです。しかし、漢方薬には、まずくて飲みにくいイメージがあり、どうしたら飲んでくれるのか試行錯誤されている先生方も多いのではないのでしょうか？

確かに最初はそのままではなかなか飲んでくれませんが、医療者側のちょっとした努力と服薬指導で飲めるお子さんも多いのです。

1. どうしたら飲めるの？

①保護者と本人のやる気をひきだす

漢方薬を希望される方は、保護者の方の熱意があつてたいてい飲むことができます。しかし、そうでない場合は、「そんなもの効くの？」とか、「まずいからうちの子は絶対に飲めない」など先入観があります。処方の前に、どんな薬なのか、なぜ飲む必要があるのかを詳しく説明して理解してもらうことが大切です。また、「〇〇ちゃんはお利口だから絶対に飲める。飲んだらヒーローになれる！」と暗示をかけ、次回に飲むことができているならば、スタッフ全員で大げさに褒め称えます。飲む理由を説明して褒めるという、服薬指導側の熱意が必要なのです。

②漢方薬の味をマスクする

漢方薬の味が好きなお子さんもいるのですが、そうでない場合はいろいろなものと混ぜる必要があります。また同じ漢方薬でも、飲みやすいものから飲みにくいものまでいろいろな味があるため、処方する側もどんな味がするのか是非味見をお勧めします。漢方薬を初めて飲むお子さんに苦いものから処方すると、漢方薬そのものを嫌ってしまい、お母さんもこの子は無理と諦めてしまいます。私は最初に漢方薬を処方するときは以下を心がけています。

- 1) 最初は飲みやすい漢方薬から(小建中湯、甘麦大棗湯、麦門冬湯など)。
- 2) 量は飲める分だけで、少しでも飲めたらOK。
- 3) 飲む時期はいつでも飲みやすい時に。
- 4) 丁寧な服薬指導(何と混ぜたら美味しいかなど)。
- 5) 飲めたら大げさに褒める！

2. どんなものと混ぜたらよい？

私はお母さんから、お子さんの好みをお聞きして、大抵この図1の中から選んでいます。また、お母さんの負担にならないように、混ぜるものは、いつもお家にあるもの、冷蔵庫にあるものから選ぶようにしています。

①処方箋で漢方薬と一緒に処方できるもの

マルツエキスは乳児の便秘の薬です。黒糖味で主成分は麦芽糖で、小建中湯などの建中湯類に含まれる膠飴と同じ成分です。単シロップは、矯味の目的で調剤に用いるもので、漢方薬をお湯に溶かし、単シロップを加えると少し冷やし飴のような味になります。どちらも処方箋で漢方薬と一緒に処方できるため、混ぜるものをわざわざ準備する必要はありません。また、赤ちゃんでも食物アレルギーがある場合も使用できます。単シロップ1～2mlで漢方薬を練って団子にして飲んでいるお子さんもいます。

②おやつ

甘さや冷たさ、粘性で漢方薬の味をマスクします。ただ、漢方薬は後味が難点ですので、例えばアイスの場合は、アイスひとさじ、漢方入りアイス、アイス、漢方入りアイスと分けると飲んでくれることが多いです。アイスでも、クッキークリームつぶつぶ感、「白くまくん」のジャリジャリ感は、漢方薬のざらつきをブロックしてくれます。

③飲み物

ジュースなどの液体に溶かす場合は、1回量を少量のお湯で練って、5分ほど放置すると溶けるので、それが

- ① 処方箋で処方できるもの
マルツエキス 単シロップ
- ② おやつ
アイス ヨーグルト 練乳 ジャム あんこ
チョコクリーム はちみつ(1歳未満は禁忌)
- ③ 飲み物
ぶどう・りんごジュース 炭酸飲料 カルピス®
「ヤクルト」 ココア ミロ®
- ④ おかず
カレー スープ 味噌汁 マヨネーズ のりの佃煮
たこ焼きソース
- ⑤ 調理過程で混ぜるもの
ホットケーキ クッキー ゼリー ハンバーグ
- ⑥ 服薬補助剤
服薬ゼリー オブラート

図1 漢方薬と相性のよい食材

ら混ぜると溶かしやすくなります。ココアが好きなら最強の漢方薬マスクアイテムです。また、ミロ®と小建中湯は非常に飲みやすいのでお勧めです。

④おかず

甘いものが嫌いな場合は、おかずに混ぜてみて下さい。例えば、味噌汁に小建中湯を混ぜるととても美味しくなります。コーンスープ+抑肝散もお勧めです。カレーライス、のりの佃煮、たこ焼きソースは色も味も濃いため、苦い味がブロックされます。他にも、いろいろな方法があり、実際、漢方薬が飲めた場合にどうやって飲んだの？とお母さんから教えてもらうこともたくさんあります。

ここで実際に夕食に混ぜて有効であった症例を示します。

症例：6才女児 夜驚症

1年前より、夜中必ず2回起きて、足をバタバタして、

叫んで暴れるという相談を受けました。抑肝散が有効ですよとお話ししたところ、お薬が苦手で飲めるかどうか心配されました。そこで味噌汁、カレー、ハンバーグなどその日の夕食の1品に混ぜるように指導したところ、症状は軽快したそうです。1包全部入れると味が変と言って食べないので、半分にしたそうですが、その量でも十分有効とのことでした。

⑤調理過程で混ぜる(図2)

漢方薬を混ぜていろいろな料理を作ることができま。お菓子作りや料理が得意なお母さんには、実際に外来でレシピをおわたししています。

⑥服薬補助剤

薬の量が多いと服薬ゼリーでサンドしきれなかったり、ゼリーの味が弱いので、苦い味に負けてしまうことがあります。これが大好きで上手に飲めるお子さんもいます。

3. 年長児には

小学生以上のお子さんの場合、もちろん大人の方も、できるだけ本人が理解して飲んでもらうように指導しています。何かに混ぜて味をごまかす指導はしていません。味が無理な場合は、錠剤や、また錠剤が飲めない場合は、水を先に飲んで粉薬を飲む水先法やオブラートに包む方法をお勧めしています(図3)。

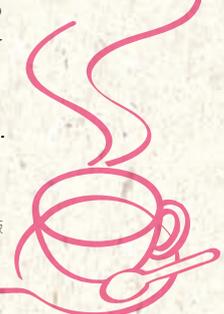
おわりに

お子さんに処方する場合は、味の好みも様々で、またお母さんのお子さんに接する態度、「このお母さんなら一生懸命飲ませてくれそう」、「このお母さんはすぐに諦めそう」などと考えながら、ひとりひとり工夫が必要です。まさに飲ませ方もオーダーメイド治療と言えます。しかし、証にあった漢方薬は美味しく感じるため、何かに混ぜてというのは邪道ではないと言われることもあります。現在では美味しいものがあふれ、子どもも大人も味覚が変化しています。効くから飲んでねと処方してもなかなか飲んでくれません。とにかく飲まないことにはどんな良い薬も効きません。嫌がるお子さんに無理に飲ませるのではなく、楽しく飲んでもらい、さらに漢方薬が効いて、皆さんがHappyになるのが一番です。

「先生、漢方飲めました」、「漢方が効いて元気になりました」、「かんぽーくださいー！」そんな言葉を聞くととても嬉しいです。そのために、これからも一生懸命服薬指導していきたいと思っています。

【参考文献】

- 1) 森 蘭子: 服用に関する工夫. 小児外科 43, 828-831, 2011
- 2) 武井亮己: 服薬の工夫. 小児科診療 77: 1005-1009, 2014
- 3) 坂崎弘美, 新見正則: フローチャートこども漢方薬. 新興医学出版社, 東京, 2017



漢方ホットケーキ

材料: ホットケーキミックス150g、牛乳100mL、卵1個、漢方薬6包



材料を入れてよく混ぜる



6等分にして焼く



1個1包

漢方ハンバーグ

材料: ハンバーグタネ300g、漢方薬6包



漢方薬を入れてよく混ぜる



12等分にして焼く



2個で1包

漢方ゼリー

材料: ゼライス®1/2包、お湯100mL、単シロップ10mL、漢方薬1包



1包をお湯100mLで溶かし単シロップ10mLを加える



ゼライス®1/2包を入れて混ぜる



冷蔵庫で冷やし固める



きなこをかけたらまるでわらび餅

図2 漢方レシピ

オブラートでの飲み方



オブラートに薬を乗せる(量が多い場合は分けて入れる)



1つにまとめて、上の部分は折り曲げる



水に、たっぷり浸す



水と薬をスプーンですくって口に入れ、残りの水を飲む

水先法



口に水を含む



水を入れている状態で粉薬を口の中に入れる



口に入れた水と粉薬を飲みこむ



その後すぐにコップの水を飲む

図3 オブラート法と水先法

繊維欠乏食誘発便秘に対する乙字湯の有用性検討



クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 河口 恵、瀬島 健裕、藤田 日奈、韓 立坤

はじめに

便秘は、身近な体の不調である。便秘は単に排便量の減少だけでなく、痔疾の併発・悪化、腹痛・腹部膨満感、肌荒れ、イライラするといった身体的および精神的な諸症状をも引き起こし、QOL低下の一因になると考えられている。近年、便秘の有訴者は増加傾向にあり、20~50歳代では女性の有訴者が多く、60歳以降の高齢者層になると男女ともにその割合が急増する¹⁾。超高齢社会を迎えたわが国において、便秘治療の重要性は今後さらに高まると考えられる。2017年発行の「慢性便秘症診療ガイドライン」において第一選択薬は浸透圧性下剤の酸化マグネシウムだが、血清マグネシウム値を上昇させる恐れもあるため、高齢者などには慎重投与が求められる²⁾。

便秘に対して漢方薬は、体質に合わせて処方でき、便秘体質を改善できるという点で治療選択肢にあげられる。その中で、乙字湯は痔疾に対し頻用される処方であり、便秘の効能も有している。その臨床報告においては、妊婦の便秘^{3, 4)}および種々の慢性便秘に対する改善効果等^{5, 6, 7)}が示されており、高齢者や痔疾患を有する方の排便管理にも使用されている^{8, 9)}。一方、動物モデルを用いた乙字湯の基礎的検討の報告は少ない。そこで今回、動物モデルを用いて乙字湯の便秘に対する有用性を検討したので報告する。

試験方法と結果

【試験 1】

食物繊維不足により便秘が生じることは、広く知られている。1960年代以降、食生活の欧米化に伴い日本人の平均食物繊維摂取量は大幅に減少し、現在もその状況は変わっていない¹⁰⁾。食生活の見直しにより改善できると考えられるが、

維持透析患者など食事制限がされる場合は食事から食物繊維を摂取することは容易ではない。そこで、マウスを用いた繊維欠乏食誘発便秘モデルに対する乙字湯の有用性検討を行った。

【方法】 ICR系雄性マウス(8週齢)を体重を基に群分けし、通常食として精製飼料AIN-93G、繊維欠乏食としてセルロースパウダーを抜いたAIN-93G(共にオリエンタル酵母工業(株))を用い飼育した。繊維欠乏食給餌2週間後に、乙字湯エキス(630mg/kg(ヒト1日量に相当)、1,260mg/kg)またはセンナエキス(220mg/kg)を1日1回2週間経口投与した。溶媒対照として蒸留水を経口投与した。投与開始後2週間の時点で、経口投与直後~24時間後における糞便個数および湿重量を測定した。また、採取した糞便を撮影し、Image Jを用いて糞便長を測定した。さらに、乾燥処理後の重量から糞便水分含有率を算出した。なお、乾燥処理には、投与後18~24時間において2時間おきに採取した糞便を用いた。

【結果】 繊維欠乏食誘発便秘モデルにおいて、通常食群と比較して、繊維欠乏食群では糞便個数および糞便湿重量が減少し、便秘症状を呈した。乙字湯投与により、糞便個数の増加傾向、糞便湿重量の増加および糞便水分含有率の上昇が認められた。糞便長を計測したところ、繊維欠乏食摂食により短縮した糞便長が、乙字湯投与により回復した(図1)。

糞便の観察を行ったところ、センナ投与群ではすべてのマウスで下痢が発生した。乙字湯投与群では、1,260mg/kg投与群においてマウスの約12~25%で下痢が認められたが、630mg/kg投与群では下痢症状は呈さなかった。乙字湯1,260mg/kg投与群で認められた下痢便の個数は、センナ投与群と比較して顕著に少なかった(data not shown)。

【試験 2】

試験1において乙字湯投与による便秘改善効果が認められたため、排便に関与する小腸輸送能に着目し、正常マウスに

図1 繊維欠乏食誘発便秘に対する乙字湯の効果

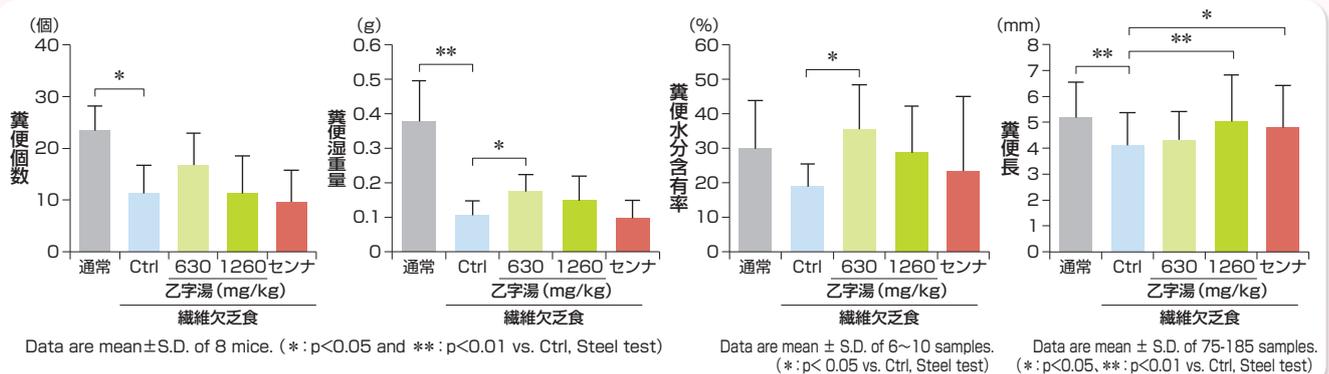
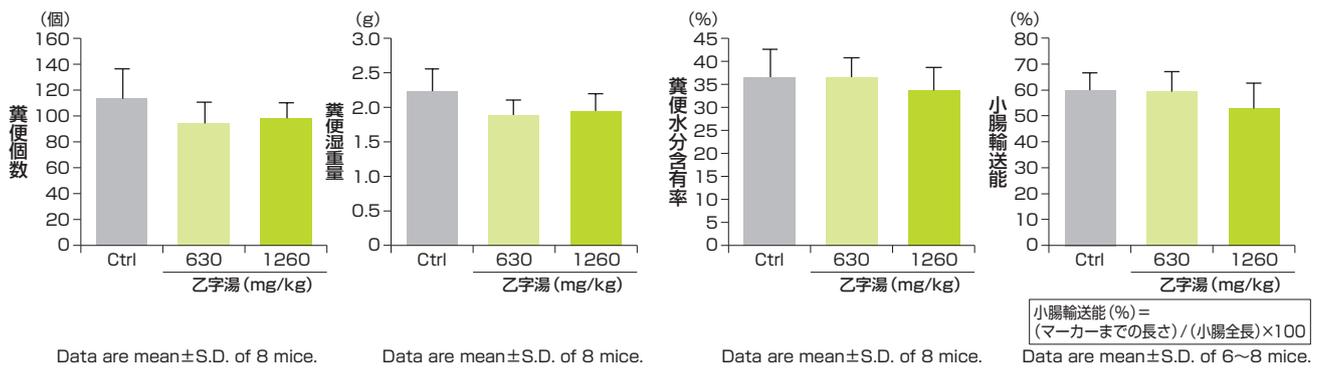


図2 乙字湯の正常マウスに対する検討



対する検討を行った。

【方法】 ICR系雄性マウス(8週齢)を体重を基に群分けし、飼育繁殖固形飼料CE-2(日本クレア(株))を用い飼育した。乙字湯エキス(630mg/kg(ヒト1日量に相当)、1,260mg/kg)または蒸留水を1日1回、1週間経口投与した。投与開始後1週間の時点で、経口投与直後~24時間後における糞便個数および湿重量を測定し、乾燥処理後の重量から糞便水分含有率を算出した。乾燥処理には、投与後18~24時間において2時間おきに採取した糞便を用いた。また、マウスを一晩絶食させた後、乙字湯経口投与60分後に炭末液を経口投与し、30分後に開腹して炭末液の移動割合を算出することで小腸輸送能の評価を行った。

【結果】 正常マウスでの検討では、糞便個数、糞便湿重量、糞便水分含有率および小腸輸送能に関して、乙字湯投与による顕著な変化は認められなかった(図2)。また下痢便も呈さなかった(data not shown)。

考察とまとめ

今回、繊維欠乏食誘発便秘モデルおよび正常マウスに対する乙字湯の効果を検討した。繊維欠乏食誘発便秘モデルは便秘症状を呈し、乙字湯投与により、糞便個数の増加傾向、糞便湿重量の増加、糞便水分含有率の上昇および短縮した糞便長の回復が認められた。

一方、陽性対照のセンナ投与群ではCtrl群と比較して変化が認められなかった。これは下痢の発生により回収可能な固形便が減少したためと考えられ、繊維欠乏食給餌下においては下痢を呈しやすい状態であると推察される。しかしながら乙字湯630mg/kg投与では下痢の副作用は認められなかった。

正常マウスでの検討では、糞便個数、糞便湿重量、糞便水分含有率および小腸輸送能に関して、乙字湯投与による顕著な変化は認められず、下痢も呈さなかった。

以上の結果から、乙字湯は即時的な薬効発現は認められないものの、下痢などの副作用頻度が少なく、繊維不足による便秘に対して有効であることが示された。乙字湯投与により糞便水分含有率が上昇したことから、便秘改善作用の一つとして便を柔らかくすることで排便を促したと考えられる。

臨床で、乙字湯は便秘や痔核の保存的治療・術後管理に使用されている^{11, 12, 13, 14)}ことも併せて考えると、乙字湯は直接炎症部位に効果を示すのみならず、硬便を柔らかくすることで痔疾部位への負担を軽減する処方であると示唆される。

水分含有率が上昇するメカニズムについて、アクアポリン(Aquaporin: AQP)の関与が考えられる。AQPは細胞膜に存在し、水を通わせる水チャネルタンパク質である¹⁵⁾。大腸では特にAQP3が多く発現していることが知られており、硫酸マグネシウム、ピサコジルまたは大黃を用いてラットに下痢を誘発した際、AQP3の発現変動により瀉下作用を示すことが報告されている¹⁶⁾。また、漢方薬における利尿作用がAQPを介すると報告されており^{17, 18, 19, 20)}、乙字湯による糞便の水分含有率上昇についてもAQPの関与が示唆される。今後、詳細な検討を行っていきたい。

【参考文献】

- 厚生労働省: 平成28年国民生活基礎調査の概況
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/index.html>
- 厚生労働省 医薬・生活衛生局: 医薬品・医療機器等安全性情報No.328(2015年12月)酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について
- 立山一郎 ほか: 妊婦の便秘症に対するカネボウ乙字湯エキス細粒の臨床的有用性の検討. 産科と婦人科 60: 930-933, 1993
- 合阪幸三 ほか: 妊婦の便秘症に対する乙字湯の臨床効果の検討. 産婦人科の世界 46: 77-80, 1994
- 川上保文: 抗精神病薬の服薬に伴う便秘症に対する乙字湯の使用経験. ヘルメティコ 10: 25-26, 1994
- 後藤健文 ほか: 抗うつ薬投与中の便秘症に対する乙字湯の臨床効果. Prog.Med. 17: 367-369, 1997
- 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
- 鈴木秀実: 高齢者集合住宅における高齢者の排便コントロールの重要性および痔や腰痛、認知症を伴う便秘症例への漢方加療. phil漢方 59: 22-24, 2016
- 栗原浩幸 ほか: 痔核・裂肛の排便管理に対する乙字湯の有用性. phil漢方 74: 12-13, 2019
- 厚生労働省: 国民健康・栄養調査
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html
- 吉雄敏文 ほか: 内痔核に対する乙字湯の臨床効果. 新薬と臨床 40: 2087-96, 1991
- 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
- 加藤典博 ほか: ALTA(硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸)硬化療法と痔核結紮切除術の併用療法における乙字湯の効果. 医学と薬学60: 747-753, 2008
- 加藤典博 ほか: 硫酸アルミニウムカリウム・タンニン酸(ALTA療法)における乙字湯の併用効果. 日本大腸肛門病学会雑誌 68: 147-150, 2015
- 鈴木雅一 ほか: アクアポリンの構造・機能、およびその多様性—脊椎動物を中心として. 生化学 86: 41-53, 2014
- 五十嵐信智: 大腸におけるアクアポリン3の機能解析とその発現制御機構の解明. 薬学雑誌, 133: 955-961, 2013
- 磯濱洋一郎: 炎症・水毒 和漢薬によるアクアポリン水チャネルの機能調節. 漢方と最新治療 17: 27-35, 2008
- 糸美智子 ほか: 5/6腎摘ラットにおける尿濃縮力とアクアポリン発現に対する五苓散の影響. 日薬理誌 143: 65-68, 2014
- 磯濱洋一郎: ケイガイによるAQP3発現亢進作用. 日薬理誌 143: 115-119, 2014
- 磯濱洋一郎 ほか: 五苓散による慢性硬膜下血腫治療の薬理学的合理性. ファルマシア 54: 139-143, 2018

“おっばい育児”を サポートする漢方薬

医療法人至誠会 梅田病院

理事長 梅田 馨先生

1966年 関西医科大学 卒業
1967年 インターン後、
関西医科大学 産婦人科学教室 入局
1971年 医療法人至誠会 梅田病院 副院長
1981年 同 理事長 院長
1998年 同 理事長



産婦人科 手嶋 咲子先生

2005年 琉球大学 卒業
同 年 鹿児島市立病院(臨床研修)
2007年 鹿児島市立病院 産婦人科 入局
(産婦人科・麻酔科・NICUにて研修)
2010年 医療法人至誠会 梅田病院



山口県光市では1976年から母乳育児を推進し、さらにその活動は、より豊かな子育てのために胸でしっかりと子どもを抱きしめ愛しむふれあいの子育て“おっばい育児”の推進へと広がり、現在の「おっばい都市宣言のまち」につながっている。背景には、長年にわたって母乳育児の推進役としてご活躍され、地域の子育てに大きく貢献されている医療法人至誠会 梅田病院 理事長の梅田馨先生が存在が欠かせない。そこで、母乳育児の推進はもちろんのこと、妊産婦のために広く漢方治療を取り入れている同院の梅田理事長と産婦人科の手嶋咲子先生に、母乳育児、漢方治療、さらには産婦人科医療のこれからのあり方まで、幅広く伺いました。

『おっばい育児』の推進役として

梅田 当院は、私の父が1946年に開院し、以降70年以上にわたって当地の産婦人科医療に携わっています。

私が医師になった当時、ミルク育児と早期からの離乳食の開始が推奨されており、母乳育児は廃れていました。しかし私は、母乳育児が否定されることに“何かおかしい”と感じていました。そこで、現在も当院で活躍してくれている助産婦の長安さん(現在は名誉師長)と相談して母乳育児の推進をスタートさせました。その後も紆余曲折はありましたが、地域の保健師さんなど多くの方々にもご協力をいただき、それが光市における『おっばいまつり』の開催(1994年)、そして『おっばい都市宣言』(1995年)につながりました。

当院は1997年、『BFH(Baby Friendly Hospital)』にわが国で7番目に認定されました。これは、WHOとユニセフが提唱している「母乳育児を成功させるための10ヵ条」を長期にわたって遵守し実践する産科施設を「赤ちゃんにやさしい病院」として認定するもので、現在わが国では約70施設が認定されています。

さらに育児において大切なことは、お母さんが赤ちゃんに与えることができる“心の栄養”です。当院では母乳育児

をめざして、また育児の楽しさ、親子の絆の大切さを感じてもらえるように、様々な支援を行っています。

私は、当院が女性の一生に寄り添う病院として、“This is your home”という想いがあります。そして、病院らしくない病院にしたいと考え、建築の際、設計には隈研吾氏、院内のサインシステムのデザインには原研哉氏に携わっていただきました。

手嶋 現在、当院は梅田理事長以下、産婦人科医5名と小児科医1名の体制で日々の診療を行っています。特に小児科の先生が常勤されているので、お母さんの出産後の診察を兼ねてお子さんのちょっとした心配事も相談できます。

また、各種の教室の開催はもちろんのこと、初めての妊娠・出産を経験される方たちが親睦を深めながら楽しい時間を過ごしていただく教室の「うめとも」、ご家族の赤ちゃん・お母さんとの関わり方をご理解いただくための「JBP(じじ・ばば・パパ)教室」なども定期的に開催しています。

産婦人科診療において使用頻度が高い補剤

手嶋 女性は、思春期、妊娠中から出産後、そして更年期と女性ホルモンの変化による体力面、心理面での大きな波がありますが、漢方薬はそのいずれをもサポートできる選

択肢があります(表)。また、妊娠中や授乳中には服用できる薬剤に制限がありますが、漢方薬の多くはそのような場面でも比較的安心して使用できるという利点があります。

使用頻度の高い漢方薬に十全大補湯があります。これは、気と血を補う作用があるので、妊娠中や産後の育児で、身体だけでなく精神的に疲れている方に良いお薬です。さらに、体力の低下と精神的なストレスで血流が悪くなって乳汁の出が悪いという方にも有用です。

人参養栄湯も十全大補湯と同じように気と血を補う漢方薬ですが、特に気持ちの落ち込みが強い方や、胃腸症状の強い方に使用しています。

一方、更年期以降で使用頻度が高いのが補中益気湯です。疲労を訴える方、子宮脱や骨盤臓器脱にお悩みの方に使用すると“疲れなくなった”、さらに長期的に使用することで“脱の症状で悩まなくなった”という方を経験しています。

産後の気分の落ち込みに対する漢方治療は赤ちゃんにも好影響

手嶋 最近はまじめなお母さんが多いためか、お子さんの夜泣きや、家事と育児の両立などで精神的に追い詰められてしまい、“つい、子供に当たってしまう”とおっしゃる方が少なくありません。そのような方には抑肝散加陳皮半夏を使用します。そうすると、お母さんが落ち着くだけでなく、泣いていた赤ちゃんも落ち着くというように、赤ちゃんにも良い影響があります。抑肝散加陳皮半夏を服用することで、落ち着いた気持ちで赤ちゃんを抱きしめ、やさしく語りかけることで、抱かれている赤ちゃんはお母さんの愛情をしっかりと受け止めることができるというように、お互いに良い影響があることを、私自身も実感した経験があります。また、初めての妊娠で身体も大きく変化するこ

表 梅田病院で使用される主な漢方薬

処方名	主な対象疾患・病態
十全大補湯	妊娠中や育児における体力面・精神面の低下、乳汁分泌低下
人参養栄湯	十全大補湯の対象で、さらに精神的な落ち込みが強い、胃腸症状が強い
補中益気湯	更年期で活力の向上を希望、脱症状の訴え
抑肝散加陳皮半夏	産後のイライラ
半夏厚朴湯	妊娠中、産後の不安感
葛根湯	乳腺炎、育児期の肩こり
当帰芍薬散	リトドリン塩酸塩による心悸亢進(動悸)



とに対する戸惑いや周囲の環境の変化に不安を感じられているような方には半夏厚朴湯を使用します。

しかも、抑肝散加陳皮半夏や半夏厚朴湯を服用することで、今まで服用していた抗うつ薬や睡眠導入剤などの服用を中止できた方を経験しています。漢方薬は身体全体に対してゆっくりではあっても作用することで、症状が改善したのではないかと考えています。

また、葛根湯が乳腺炎に有用であることは広く知られていますが、産後のお母さんは常に赤ちゃんを抱いているために肩こりが酷いことから、乳腺炎と肩こりの改善を目的に葛根湯を使用します。

産婦人科医の担う役割は大きい

手嶋 子どもの虐待に関する報道を目にする機会が増えたように思います。お子さんとご両親との関わりに、私たち産婦人科医が何らかの形で介入できれば、親子に起こる不幸を未然に防ぐことができるのではないかと、という想いがあります。妊娠前には、本当に赤ちゃんが可愛いと思えるときに妊娠できるサポート、妊娠後には無理なく育児ができる環境作りのサポートなど妊娠前後をとおした関わりによって将来の虐待を回避できるのではないかと感じています。そのような観点から、産婦人科医が担う役割は非常に大きく、産婦人科医は世の中を変えるくらい大きな仕事をしているのだと思っています。

梅田 産科医療は世の中の原点になると思います。私は、元気なお子さんを出産していただくためにできる限りのサポートをしたいと思っていますし、さらにそのお子さんを元気に育てることができる社会作りに少しでも貢献したいと思っています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：橋本正弘

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