

phih 漢方

第1回 がん緩和ケア×人参養栄湯セミナー

副作用対策の基礎から 臨床・在宅医療まで

漢方臨床レポート

- ▶ 認知症患者の食欲低下に人参養栄湯が有用であった4症例
- ▶ 高齢者の転倒に対する人参養栄湯の後方視的研究
【文献レビュー】
- ▶ 人参養栄湯の併用は多発性骨髄腫患者のレナリドミドによる「疲労」を改善する
- ▶ 喘息COPDのオーバーラップ症例の治療に人参養栄湯が有効であった2症例
- ▶ 高齢者のリハビリテーションにおける人参養栄湯の効果
- ▶ 認知症の介護抵抗への漢方薬の使い分け
～赤い怒り(憤)・蒼い怒り(怒)・白い怒り(忿)・玄い怒り(怨)～
- ▶ 抑肝散加陳皮半夏とメマンチン塩酸塩を併用しBPSDに改善がみられた2症例

|||||
MEDICAL
Publisher

CONTENTS

▶ 第1回がん緩和ケア×人參養榮湯セミナー

副作用対策の基礎から臨床・在宅医療まで … 3

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門 教授

鹿児島大学大学院 歯学部総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

関西医科大学医学部 心療内科講座 教授

独立行政法人 国立病院機構 近畿中央呼吸器センター 心療内科 科長/支持・緩和療法チーム 室長

社会医療法人 生長会 府中病院 外科センター

山口診療所 院長

金沢医科大学 腫瘍内科学 教授

奈良県立医科大学附属病院 緩和ケアセンター長

小山 敦子

乾 明夫

福永 幹彦

所 昭宏

青松 直撥

山口 竜司

元雄 良治

四宮 敏章

▶ 漢方薬理・最前線

十全大補湯 ③ … 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

認知症患者の食欲低下に人參養榮湯が 有用であった4症例 … 14

たかはしメンタルクリニック 高橋 輝道

高齢者の転倒に対する人參養榮湯の後方視的研究 … 16

医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長・脳神経センター長/

前岩手医科大学 医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野 教授 寺山 靖夫

医療法人 謙和会 荻野病院 院長 荻野 義信

【文献レビュー】

人參養榮湯の併用は多発性骨髄腫患者の レナリドミドによる「疲労」を改善する … 20

関西医科大学 内科学第一講座 伊藤 量基、小西 晶子、坪倉 幸恵、東 由子、堀田 雅章、
古村 英晃、中西 孝尚、藤田 真也、中谷 綾、佐竹 敦志、石井 一慶、野村 昌作

喘息COPDのオーバーラップ症例の治療に 人參養榮湯が有効であった2症例 … 23

武田クリニック 武田 恒弘

高齢者のリハビリテーションにおける人參養榮湯の効果 … 26

室井メディカルオフィス 香山 恭範、長谷川 貴之、尾崎 沙耶香、山内 美季、金澤 威夫、
安井 祐司、高森 信岳

認知症の介護抵抗への漢方薬の使い分け

～赤い怒り(憤)・蒼い怒り(怒)・白い怒り(忿)・玄い怒り(怨)～ … 28

島原こころのクリニック 川口 哲

抑肝散加陳皮半夏とメマンチン塩酸塩を併用し BPSDに改善がみられた2症例 … 30

医療法人 ラポール会 田辺脳神経外科病院 脳神経内科 部長 大西 静生

▶ 編集部企画 一 研究会レポート

第3回 フレイル漢方薬理研究会学術集会

健康長寿と人參養榮湯 エビデンスに基づくフレイル対策 … 32

▶ BASIC RESEARCH

マウスの卵巣周期異常に対する柴苓湯の効果 … 34

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 道原 成和、韓 立坤

▶ 人參養榮湯を使いこなす④

じつは高齢者のフレイルには八味丸(八味地黄丸)のほうが 適切ではないのか? … 37

入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

▶ 漢方BREAK

プラセンタ療法が持つ可能性 … 38

吉祥寺中医クリニック/日本漢方医学会 会長/日本胎盤臨床医学会 理事長 長瀬 眞彦

▶ 人參養榮湯シンポジウムのご案内 … 40

▶ 当院における漢方診療の実態

心身症治療・がん緩和ケアにおける漢方治療 … 42

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門/近畿大学病院 心療内科・緩和ケア科

教授 小山 敦子 准教授 松岡 弘道

phil 漢方
No. 78

(2019年10月発行) ISSN 1347-6882

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

編集委員 川越 宏文
多久島 康司

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くださいますようお願い申し上げます。

第1回

がん緩和ケア × 人參養栄湯 セミナー

日時 2019年5月25日(土)
会場 ANAクラウンプラザホテル大阪

副作用対策の基礎から臨床・在宅医療まで

開会のご挨拶

基調講演 座長

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門 教授

小山 敦子 先生

基 調 講 演

がんと漢方薬 —緩和医療のリポジショニング?—

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

講 演 I・II

特別講演 座長

関西医科大学医学部 心療内科学講座 教授

福永 幹彦 先生

独立行政法人 国立病院機構 近畿中央呼吸器センター
心療内科 科長/支持・緩和療法チーム 室長

所 昭宏 先生

講 演 I

消化器外科領域における抗がん剤支持療法としての 人參養栄湯の使用経験

社会医療法人 生長会 府中病院 外科センター

青松 直撥 先生

講 演 II

がん緩和ケアにおける在宅漢方 —QOLの維持向上を目指して—

山口診療所 院長

山口 竜司 先生

特 別 講 演

抗がん剤の末梢神経障害に対する 漢方治療の新しいアプローチ

金沢医科大学 腫瘍内科学 教授

元雄 良治 先生

閉会のご挨拶

奈良県立医科大学附属病院 緩和ケアセンター長

四宮 敏章 先生



開会のご挨拶

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門 教授 **小山 敦子** 先生

1981年以降、悪性腫瘍はわが国における死因の第一位となっており、今やがんは『国民病』といっても過言ではない。そして現在、様々な領域でがんを克服する工夫がなされている。

一方で漢方薬は、日常診療において広く使用されているが、がん領域では必ずしも積極的に使用されていなかった。その背景には、効果発現までに時間がかかる、服用に際して食欲不振や吐き気を有するがん患者さんに多くの飲水が必要である、などその使用を躊躇する場面が少なからずあったものと思われる。しかし、緩和ケアの知識と漢方の知識を融合してがん治療を進めることが、多くのがん患者さんのQOLの維持・向上に寄与するのではないかと考え、がん緩和ケアと漢方について諸先生と検討することを目的に本会を立ち上げた。

本日は、その第一回目に相応しい演者の先生をお招きし、漢方の基礎から臨床応用まで、また、抗がん剤の種々の副作用に対して漢方薬がどのように役立つか、特に緩和医療現場において人參養栄湯をどのように応用したらよいか等、様々な観点から皆様と一緒に勉強させていただき、明日からの臨床に、そしてがん患者さんのために役立つような会にしたいと願っている。



がんと漢方薬 ー緩和医療のリポジショニング?ー

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



緩和医療における漢方治療

がん治療における緩和医療の重要性はすでに周知のことだが、これからは『超高齢化』を背景に、漢方治療が緩和医療のメインストリームになると考えている。

高齢者のがん治療は、平均寿命と健康寿命の間の「生物寿命・フレイル」下にある患者が主な対象となる。化学療法が施行されている高齢がん患者において、フレイルインデックス (FI) が高いと化学療法の中断・施行不可に、さらには予後の悪化につながるとの報告もある¹⁾。また、がんの緩和医療において、疼痛、抑うつ、疲労、悪液質への対応が重要である。特に悪液質は治療介入の対象として認識されつつあり、フレイルに対する効果も期待されている人參養榮湯が注目されている。

2018年6月にリリースされたICD-11に伝統医学が新たに組み入れられ、東洋医学が世界的にも認められた。特にわが国は、高品質で均質な漢方エキス製剤を、安価に使用できるというメリットがあることから、積極的な使用が望まれる。

がん緩和医療・支持療法における人參養榮湯の効果

人參養榮湯は、気血両虚に用いられる“最強の補剤”である。抗がん治療に併用することで食欲不振、倦怠感、悪心・嘔吐、抑うつなど種々の症状を改善し、また貧血の改善や免疫能の増強など様々な効果が報告されている。基礎研究においても抗がん治療による摂食抑制を軽減し、寿命を延長する効果や抗がん治療による筋量減少、骨髄毒性などを軽減する効果を有するなど、多彩な作用を有することが示されている。

人參養榮湯を構成する12生薬の成分が有する作用についても多くの検討が行われており、人參養榮湯が抗がん治療において各種がん細胞の増殖を抑制する作用などが報告されている。

健康長寿・腫瘍抑制と人參養榮湯

人參養榮湯の作用機序として、グレリン-NPY(カロリー制御応答系)への作用が注目されている(図1)。

図1 グレリン-NPY(カロリー制限応答系)と健康長寿・腫瘍抑制

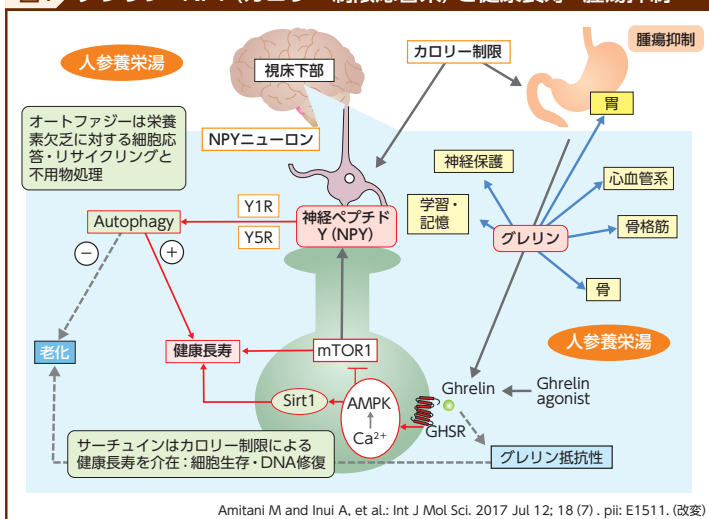
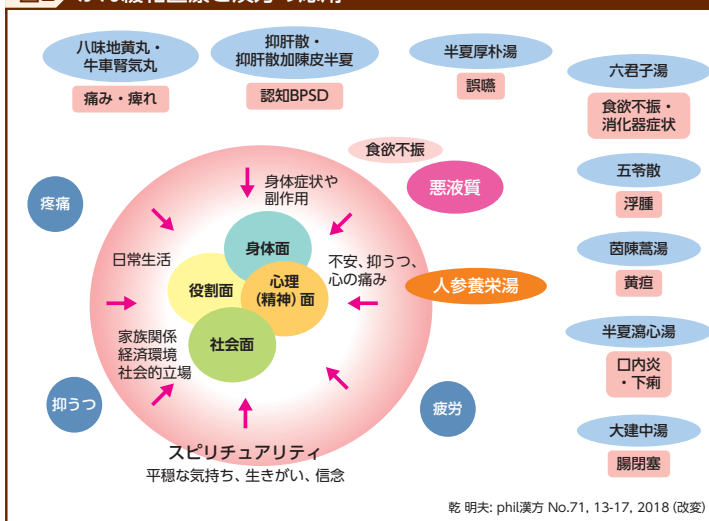


図2 がん緩和医療と漢方の応用



NPYノックアウトマウスでは、カロリー制限による健康長寿、腫瘍抑制効果、さらにはストレスに対する耐性効果が消失する²⁾。カロリー制限の模倣薬 (CR mimetics) が注目されている理由が、ここにもある³⁾。人參養榮湯はグレリン-神経ペプチドY (NPY) 空腹軸の活性化作用を有し、緩和医療における有用性が期待されている。

がん緩和医療において、人參養榮湯をベースに患者個々の症状に応じた漢方薬を組み合わせることで、QOLの維持・向上に大きく貢献するものと考えている(図2)。

【参考文献】

- 1) McCarthy AL, et al.: BMC Cancer 18: 892, 2018
- 2) Chiba T, et al.: Sci Rep. 4: 4517, 2014
- 3) Martens CR, et al.: J Physiol. 594: 7177-7195, 2016

消化器外科領域における抗がん剤 支持療法としての人参養栄湯の使用経験

社会医療法人 生長会 府中病院 外科センター 青松 直撥 先生



大腸がん術後補助化学療法における 副作用マネージメントの重要性

大腸がん治療の基本的な考え方は、Stage 0～Ⅲについては根治手術によって治癒を目指し、原則としてStage Ⅲの場合は術後補助化学療法を6ヵ月間施行する。一方、Stage Ⅳや再発例については進行・再発大腸がんとして、化学療法によって、延命とQOLの維持を目指す治療を施行する(図1)。

大腸がんの治療成績は、治癒切除後の再発率は全体で17.0%だが、Stage Ⅲbでは40.8%¹⁾、さらにStage Ⅲbの5年生存率は56.0%と報告されており²⁾、術後補助化学療法が重要となる。当院の検討では、術後補助化学療法の完遂率は特に高齢者で低かった。

StageⅢ結腸癌に対する補助化学療法では、オキサリプラチン併用療法を行うことが推奨されているが、オキサリプラチンによる末梢神経障害は高頻度に発症し、目標の6ヵ月時点で約40%に知覚異常がみられ、48ヵ月後でも約15%で残存していた³⁾。3ヵ月へ投与期間を短縮することで発現頻度は約1/3に低下するものの⁴⁾、ゼロにはならず、副作用対策を行い完遂を目指す戦略が重要である。

切除不能進行・再発大腸がんに対する人参養栄湯の可能性

当院では、元雄良治先生(金沢医科大学)らが検討されている人参養栄湯に注目し、XELOX補助化学療法における人参養栄湯の可能性を検討した。その結果、人参養栄湯の併用例では補助化学療法を完遂できたが、非投与例では末梢神経障害などで完遂できなかった症例があり、人参養栄湯併用例では貧血や好中球減少などの副作用の程度・頻度とも低かった。

FOLFOXIRI+Bevacizumab療法は最も強力なレジメンで、切除不能進行・再発大腸がんに対する一次治療として推奨されているが、強い副作用が懸念され施行が見送られることも少なくない。

ることも少なくない。

当院では本レジメンにて治療を開始する際、治療開始前からクラシエ人参養栄湯エキスを細粒を使用し、その有用性について検討を進めている。クラシエ人参養栄湯はスティックタイプで高齢者でも服用しやすく、分2製剤もあり、患者の好みにあわせて使用することができるメリットがある(図2)。

がん治療における人参養栄湯が果たす役割

演者が考える、漢方ががん治療に果たす役割を図3に示す。

実際に、余命6ヵ月と考えていた大腸多発がん・多発転移症例に人参養栄湯を併用することで2年後も無再発生存し、患者本人とご家族からも喜ばれている症例を現在もフォロー中である。

人参養栄湯は、化学療法に伴う疲労感・食欲不振の軽減、抗がん剤治療による骨髄抑制の予防(造血幹細胞刺激作用)、末梢神経障害軽減(神経細胞体保護作用)の効果が期待できることから、抗がん剤支持療法における有用な選択肢であると考えている。

図2 FOLFOXIRI+Bevacizumab 府中病院での開始基準



図3 がん治療に漢方が果たす役割

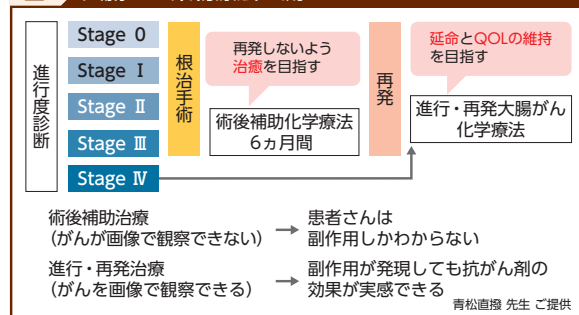
- 漢方は体の不調を正常な方向に戻す助けをし、生まれながらに持っている**生体防御システム**や**自然治癒力**を**活性化させるための治療手段**である。
- 体の**免疫力**や**全身状態**の改善を行って、**QOLの改善を図りながら少しでも長くがんと共に生きていく戦略**をとる必要がある。体の自然治癒力を最大限に活用する漢方治療を併用することは、がん治療においてプラスになると考えられる。

●抗がん剤の副作用軽減 ●術後患者さんのQOL改善

身体**の自然治癒力**を最大限に活用する漢方治療併用のデメリットは少ない!

青松直撥 先生 ご提供

図1 大腸がん薬物療法の流れ



【参考文献】

- 1) 大腸癌・プロジェクト研究 1991～1996症例
- 2) 大腸癌研究会・大腸癌全国登録(1991～94年度 18,672症例)
- 3) André T, et al.: J Clin Oncol 27: 3109-3116, 2009
- 4) Qian Shi, et al.: ASCO 2017 #LBA1

がん緩和ケアにおける在宅漢方 —QOLの維持向上を目指して—

山口診療所 院長 山口 竜司 先生



最期まで元気に生きます

在宅医療において重要なことは、単に患者の病気を診ることにとどまらず、その人を「生活者」として捉え、さらに漢方を使用することで普段の生活を継続できるようにサポートすることである。

「最期まで元気に生きます」、これはある終末期の患者さんの言葉である。終末期においても「元気」が必要であり、そのために演者は漢方を用いてQOLの維持・向上を図っている。

治療は補剤をベースに考える

生活の基本である「食う」「寝る」「出す」という、健康時においては当たり前のことができるようになるために、漢方で患者さんの全体の底上げを図っている。

在宅患者の大半は通院可能な患者に比べより深刻な虚証であることから、補剤（補気剤、補血剤、補腎剤）を中心とした治療を行う。しかも、補剤を2剤併用する“ダブル補剤”は、補剤単剤の使用に比べてより高い治療効果が期待できる。演者が主に使用している補剤は、六君子湯、補中益気湯、十全大補湯、人參養榮湯、八味地黄丸、牛車腎気丸である。

症例1 80歳代 男性(図1)

食欲不振の改善と呼吸器疾患を考慮して人參養榮湯と六君子湯を併用したところ、「好きなものが食べられるようになった」と喜ばれた。「食べられる」ことはQOL改善のfirst approachとして重要である。ADLの低下、QOL・

図1 症例1 (80歳代 男性)

疾患・症状

食欲不振、栄養状態悪化、認知症、COPD、肺扁平上皮がん

漢方

人參養榮湯＋六君子湯（食欲不振の改善目的）
人參養榮湯＋抑肝散加陳皮半夏（BPSD症状の改善目的）
人參養榮湯＋八味地黄丸（腎虚に対する補腎目的）

経過

- 食欲不振の改善と呼吸器疾患を考慮して人參養榮湯と六君子湯を併用したところ、「好きなものが食べられるようになった」と喜ばれた。
- 退院時処方（全8剤）→抗不安薬やオピオイドなどを中止し、3剤まで減らすことができた。
- COPDの進行はあったが、最期まで在宅酸素は使用しなかった。
- 約2年間の在宅医療の後、最期はご家族が在宅で看取ることができた。
- 経過中の検査値
総タンパク：5.8～7.4g/dL（平均 6.5g/dL）
ヘモグロビン値：9.3～12.5 g/dL（平均 11.2g/dL）
アルブミン：2.9～4.0 g/dL（平均 3.5g/dL）
カリウム：3.3～4.9mEq/L

山口竜司 先生 ご講演より作図

生きる力の低下の悪循環を漢方によって改善することは、生きる力、QOLの向上だけでなく、介護負担の軽減にもつながる（図2）。

本症例は、約2年間の在宅医療後にご家族が在宅で看取ることができた。

症例2 80歳代 男性(図3)

食事量の低下、倦怠感の増強、フレイルの進行、頻回の感染、COPDの進行があり、在宅移行を検討していた。漢方治療は人參養榮湯＋清肺湯＋八味地黄丸で開始したが、約1年が経過した現在も通院治療が可能である。

治し支える

がん治療においても『治し支える医療』が必要であり、患者本人が主体的に生きていくことができるようにサポートすることが求められていると考える。

支持療法とは「支えて持ちこたえる医療」であり、漢方でがん治療を継続し、QOLを維持・向上させることが患者の生きる力、さらには希望につながると考えている。

図2 在宅漢方で目指すQOLの改善

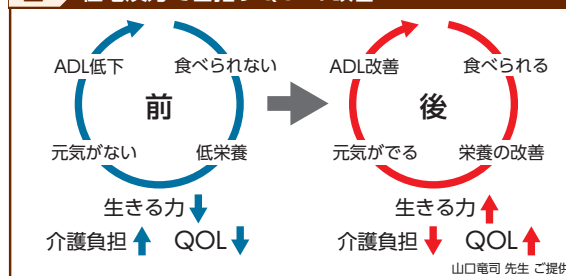


図3 症例2 (80歳代 男性)

疾患・症状

胃がん術後、COPD（食事量の低下、倦怠感の増強、フレイルの進行、頻回の感染、COPDの進行があり、在宅移行を検討していた）

漢方

人參養榮湯＋清肺湯＋八味地黄丸（必要に応じて＋ブシ末）
3剤を組み合わせる場合、各方剤の1日量×2/3を使用

経過

- ブデソニド、ホルモテロールフマル酸塩水和物を併用。
- 漢方治療開始後4ヵ月間に、3回の感染（入院はしていない）、その後の9ヵ月間に感染はなかった。
- 現在も状態は落ち着いており、通院可能である。
- 吸入薬の使用量も減少、がんの再発はない。リハビリテーションも円滑に継続できている。
- 治療開始時には見られなかった笑顔を見ることができるようになった。本人は、「身体が楽になってきた」と述べている。

山口竜司 先生 ご講演より作図

抗がん剤の末梢神経障害に対する漢方治療の新しいアプローチ

金沢医科大学 腫瘍内科学 教授 元雄 良治 先生



がんサポーターケアと漢方

がんサポーターケア(支持療法)は、単に抗がん剤の副作用軽減だけでなく、心身・社会的・スピリチュアルな問題に全人的に、早期に対応し、各治療がその効果を最大限に発揮できるようにするためのすべての医療行為である。

一方で、支持療法の副作用は混合病態であることから個別対応には限界がある。多成分系の薬剤である漢方薬は、このような複合病態を治療・予防できることから注目されている(図1)。

がん薬物療法は日進月歩であり、標準治療を完遂できれば有効性と安全性の確実なエビデンスがあることから、標準治療を完遂するための漢方薬について、「産」「官」「学」の支援の下、検討が進められている。

オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する人參養榮湯

オキサリプラチンは第3世代のプラチナ製剤として、他剤と併用したレジメンで用いられる。化学療法による末梢神経障害について、オキサリプラチンの場合は冷刺激異痛症と痛覚過敏であり、特に慢性(蓄積性)の症状が問題となる。

オキサリプラチンは累積投与量が $500\text{mg}/\text{m}^2$ を超えると強い機能障害が発現し、一旦発現すると投与終了後もCoasting phenomenon(惰行現象)が続き、それが年余にわたる場合もある(図2)¹⁾。

そこでわれわれは、オキサリプラチンによる末梢神経障害に対する人參養榮湯の分子機構について検討したところ、人參養榮湯は培養細胞では、オキサリプラチンによるPC12神経培養細胞の神経様突起の伸長抑制を軽減し²⁾、マウス末梢神経障害モデル(寒冷刺激と機械刺激)に対して有効であることを報告した³⁾。

さらに、ランダム化比較試験(HOPE-2)を実施したところ、人參養榮湯がオキサリプラチンの副作用を抑制して標準治療に向かわせると解釈できる結果を得ている。

また、人參養榮湯の効能・効果から、血液毒性(貧血)、消化器毒性(食欲不振、悪心)、全身症状(倦怠感、疲労感

など)にも対応できる可能性がある。

末梢神経障害に対する人參養榮湯と牛車腎気丸

牛車腎気丸は、パクリタキセルやドセタキセルによる末梢神経障害に対する効果が報告されているが^{4, 5)}、オキサリプラチンによる末梢神経障害に対しては必ずしも良好な成績は得られていない^{6, 7)}。

パクリタキセルによる神経障害は軸索障害であるのに対し、オキサリプラチンによるそれは神経細胞障害であることから、軸索障害には牛車腎気丸、神経細胞障害には人參養榮湯が適していると考えられる(図3)。

図2 オキサリプラチンの末梢神経障害～機能障害の発現と回復までの期間～

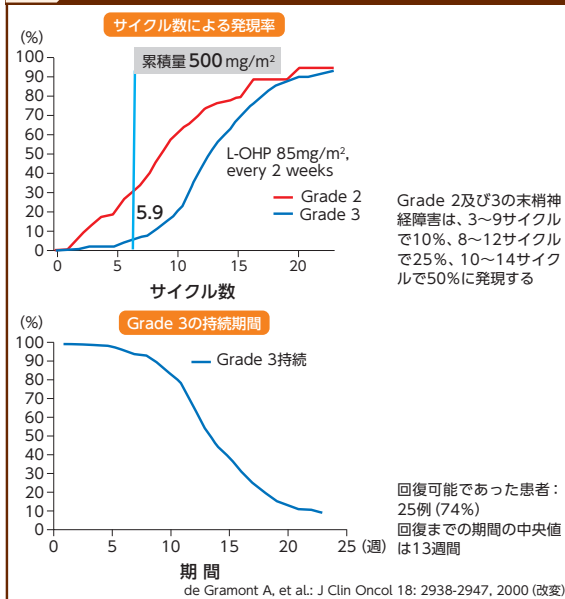


図3 抗がん剤による末梢神経障害の漢方治療(案)

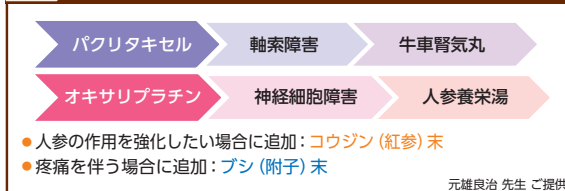
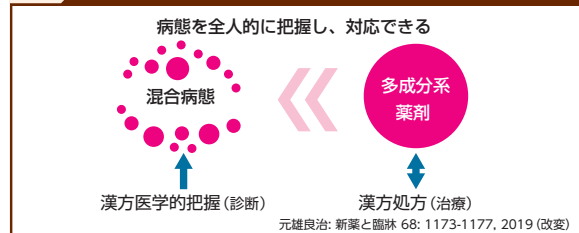


図1 支持療法としての漢方の特徴



【参考文献】

- 1) de Gramont A: J Clin Oncol 18: 2938-2947, 2000
- 2) Suzuki T, et al.: J Nat Med 69: 531-537, 2015
- 3) Suzuki T, et al.: J Nat Med 71: 757-764, 2017
- 4) Kaku H, et al.: Exp Ther Med 3: 60-65, 2012
- 5) Abe H, et al.: Asian Pac J Cancer Prev 14: 6351-6356, 2013
- 6) Kuriyama A, et al.: Support Care Cancer 26: 1051-1059, 2018
- 7) Hoshino N, et al.: Int J Clin Oncol 23: 434-442, 2018

閉会のご挨拶

奈良県立医科大学附属病院 緩和ケアセンター長 **四宮 敏章** 先生



緩和ケアは、がんの終末期から始めるのではなく、がんと診断した時から患者さんの様々な苦痛に目を向け、その苦痛を取り除くことでQOLを向上させることが求められる。ご講演いただいた先生方から、「最期までその人らしく生きる」ために緩和ケアに漢方治療を上手に組み入れることで、患者さんにとってより有益な緩和ケアを提供できる大きな可能性があることが示された。

本会で紹介された人参養栄湯は、食欲低下などの自覚症状の改善効果、低下した免疫能の改善効果、悪液質への効果など、がんに伴う症状や病態を緩和することに限らず、抗がん剤投与に伴う末梢神経障害などの副作用を軽減することが抗がん治療を完遂することにもつながることから、これからのがん緩和ケアにおいて不可欠な薬剤であることを実感した。

「がん緩和ケア×人参養栄湯セミナー」は、明年6月に第2回を開催予定である。さらに、諸先生とともに研鑽を積むことで、一人でも多くのがん患者さんにより良い緩和ケアを提供されることを願う。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：直江竜也



肝障害モデル

渡部ら¹⁾は、ラットに一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回10日間投与し、8日目の投与の1時間後に α ナフチルイソチオシアネートを経口投与した。10日目の投与1時間後にラットを屠殺した。血清中のトランスアミナーゼ(AST、ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)活性は、正常群と比較して α ナフチルイソチオシアネート投与群(対照群)で高値を示したが、対照群と比較して十全大補湯投与群では有意な低値を示した。

Takahashiら^{2, 3)}は、レプチン受容体欠損db/dbマウスに、医療用十全大補湯エキス原末(以下、JTTとする)(原末か製剤か不明、エキス原末ならヒト常用量の約30倍量、製剤なら約20倍)を含む高脂肪食で6週間飼育し、血清と肝臓を採取した。対照群と比較してJTT投与群では、血清中ALT活性、トリグリセリド、インスリン、レプチンの各濃度、肝臓の病理組織学的評価での小葉の炎症と肝障害スコア、抗平滑筋アクチン抗体陽性面積で、有意な低値がみられた。また、db/dbマウスをメチオニン・コリン欠乏食で4週間飼育して脂肪肝を誘導、同時にJTTも混餌投与し、その後、血清と肝臓を採取した。対照群と比較してJTT投与群では、血清中のALT、肝臓の病理組織学的評価での脂肪変性、細胞の肥大、肝障害、線維化の各スコア、シリウスレッド染色での陽性面積、抗平滑筋アクチン抗体を用いた免疫染色での陽性面積で、有意な低値が認められた。また、肝臓におけるトランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1 mRNA発現量が、対照群と比較してJTT投与群で有意な低値がみられた。

以上のことから、十全大補湯には肝保護作用があることが示唆された。

肝臓部分切除モデル

Imazuら⁴⁾は、マウスの肝臓を麻酔下で3分の2切除し、

JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を手術の7日前から3日後まで1日1回連続投与した。手術3日後の血清アンモニア値は、対照群では手術前とその3日後の値で顕著に上昇したが、JTT投与群ではその増加が有意に抑制されていた。糞便中の腸内細菌叢では、正常群と比較して対照群ではバクテロイデス属菌の有意な高値が認められたが、対照群と比較してJTT投与群では有意な低値を示した。十全大補湯は肝臓部分切除後に認められる腸内細菌叢の変動を抑え、安定化させることによって血清アンモニア値の上昇を抑制しているものと考えられた。

骨粗鬆症モデル

金ら⁵⁾は、骨粗鬆症モデルマウスに対する十全大補湯の作用を検討した。マウスの足趾に、メタロチオネインをフロイントの完全アジュバント(FCA)で乳化したものを皮下注射し、その1週間後から2週間に1回、連続4回免疫した。その後、JTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約20倍)の飲水投与を開始した。1週間後、塩化水銀を1週間に3回、連続3週間皮下注射した。メタロチオネイン、塩化水銀の代わりに、アジュバント、生理食塩水のみを投与した正常群と比較して、それらを投与した対照群では大腿骨および脊椎の骨密度、血清中のALPとオステオカルシン濃度が有意に減少していたが、JTT投与群ではそれらが有意に改善していた。

Chenら⁶⁾は、老化促進マウスであるSAMP6にJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約1倍量)を自由飲水により投与させながら3ヵ月間飼育し、その後屠殺した。正常群として利用したSAMR1マウスと比較して対照群では、全身骨密度(BMD)、大腿骨乾燥重量、大腿骨乾燥重量あたりのCa量とP量、大腿骨皮質骨の厚さ、大腿骨海綿骨骨梁相対面積、大腿骨骨幹部骨内膜面における骨の形成面の相対面積、脛骨骨幹部骨梁に含まれる骨芽細胞数においてそれぞれ有意な低値を、また血清Ca濃度、血清副甲状腺ホルモン(PTH)濃度の有意な高値を示したが、JTT投与群では

それぞれ有意な回復がみられた。また、血清P濃度は正常群と対照群で差がなかったが、JTT投与群では有意な低値を示した。

以上のことから、十全大補湯は骨粗鬆症に対して有効であることが示唆された。

てんかんモデル

津田ら⁷⁾は、ラット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2.5、5、10倍量)を30日間連続経口投与後、左前部の頭蓋骨を外して硬膜上にコバルト末を乗せ、再び閉じるコバルトフォーカステんかんモデルを作成した。エキスは手術後も継続して20日間投与した。その後脳を摘出し、海馬CA1領域を病理組織学的に評価したところ、コバルト末の代わりにガラス末を乗せた偽手術群と比較して、対照群では正常神経細胞の密度が有意に低値を示していたが、対照群と比較して十全大補湯投与群では、用量依存性は認められなかったものの有意な高値が認められた。十全大補湯がてんかんに対しても有用性を示すことが示唆された。

アルツハイマー病モデル

Haraら⁸⁾は、ヒト変異アミロイド前駆タンパク遺伝子過剰発現アルツハイマー病モデルTg2576マウスに、JTT(蒼朮使用、原末が製剤が不明、原末ならヒト常用量の約0.2倍量、製剤なら約0.1倍量)を1ヵ月間飲水投与しながら飼育した。その後屠殺して脾臓から単球を単離し、増殖因子とともに4日間培養してマクロファージへ分化させ、アミロイド β ₁₋₄₂(A β ₁₋₄₂)とともに3時間培養し、その貪食能を評価した。その結果、対照群からのマクロファージと比較して、JTT投与群からのマクロファージで有意に高い貪食が認められた。また、脳の病理組織学的評価でも、対照群と比較してJTT投与群において有意なA β の沈着の低値、ミクログリアでのCD11b陽性細胞数、CD4陽性細胞数、IL-6発現量の高値が認められた。

Liuら⁹⁾は、マウスにX線照射し、その翌日に別のマウス(ドナー)から調製した骨髓細胞を静脈内投与してキメラマウスを作成した。骨髓移植4週後、JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を含む飲水で37日間飼育し、その後屠殺した。血液中のドナー由来CD11b陽性細胞数は、対照群と比較してJTT投与群で有意な高値を示した。また、

脳海馬の病理組織学的評価で、対照群と比較してJTT投与群においてIba1(ミクログリアのマーカー)陽性細胞数の有意な高値を示した。骨髓移植4週後、JTTを含む飲水で4週間飼育し、その後A β ₁₋₄₂を海馬内に投与し、さらにJTTを投与しながら9日間飼育、その後屠殺して脳海馬を病理組織学的評価したところ、海馬内投与した領域以外での骨髓由来細胞数が、対照群と比較してJTT投与群で有意な高値を示した。

孫ら¹⁰⁾は、 α MHC(α -myosin heavy chain)プロモーター制御下に蛍光タンパク質EGFPを発現するトランスジェニックマウスの骨髓細胞を、正常マウスに静脈内投与し、キメラマウスを作成した。骨髓移植4週後、JTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約20倍量)を飲水投与しながらさらに4週間飼育し、その後、海馬内にA β ₁₋₄₂を投与した。さらに9日間JTTを投与しながら飼育後、屠殺した。血液中GFP陽性CD11b陽性細胞数(単核球)は、対照群と比較してJTT投与群で有意な高値を示した。海馬内へのA β ₁₋₄₂投与により、その領域での骨髓由来細胞数が増加するが、対照群とJTT投与群との間に差は認められなかった。一方その領域以外の海馬における骨髓由来細胞数はJTT投与群において有意な高値を示した。

以上のことから、十全大補湯は免疫賦活によりアミロイドの脳への沈着を抑制、結果的にアルツハイマー病に対して有用である可能性が示唆された。

疲労モデル

津田ら⁷⁾は、マウスに4gの鉛製の荷重を負荷して水深15cmの水槽で強制遊泳させ、おぼれかけるまでの時間を測定した。その直後、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2.5、5倍量)を経口投与し、30分後に再び荷重を負荷して強制遊泳させ、おぼれかけるまでの時間を測定した。対照群では1回目の遊泳時間と比較して2回目の遊泳時間は49%まで短縮したが、十全大補湯投与群では用量依存的に有意な高値が認められた。十全大補湯には抗疲労作用があることが示唆された。

冷え症モデル

渡部ら¹⁾は、ラットに一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回9日間投与した。その後15℃の水に水浸拘束用ストレスケージを用

いて、首より下部を15分間浸した。終了後、直ちに体表部の水を拭き取り、直腸及び足蹠温を測定したところ、直腸温では水浸ストレス負荷終了20～80分後で、足蹠温では30～60分後で、対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な高値を示した。十全大補湯には冷えを予防する作用があることが示唆された。

貧血モデル

渡部ら¹¹⁾は、ラットに一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回10日間投与した。その後、マイトマイシンを腹腔内投与し、体重の約2%分の血液を瀉血して貧血を誘発した。十全大補湯はその後も7日間投与を継続した。瀉血の2日後および7日後の血中ヘモグロビン濃度、2日目のヘマトクリット値、7日後の赤血球数において、対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な高値を示した。十全大補湯に貧血を抑制する作用があることが示唆された。

歯周病モデル

Takedaら¹¹⁾は、ラットにスルファメトキサゾールとトリメトプリムを飲水として4日間投与して口腔内細菌叢を減少させ、4日間休薬後、1日12時間の拘束ストレスを22日間負荷した。また、ストレス負荷開始から2、4、6日目に、歯周病菌を2日ごとに3回、経口投与した。JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約1倍量)は、拘束ストレス開始から飲水として22日間連続投与した。セメントエナメル境から歯槽骨頂までの距離は、正常群と比較して歯周病菌感染群で有意に高値を、歯周病菌感染群と比較して歯周病菌感染+拘束ストレス負荷群でさらに有意に高値を示したが、それぞれの群と比較してJTT投与群では有意な低値が認められた。十全大補湯には歯周病の進行を抑制する作用があることが示唆された。

絶食モデル

鈴木ら¹²⁾は、マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(蒼朮か白朮かは不明、ヒト常用量の約0.2、1、5倍量)を1日1回4日間経口投与し、投与開始2日後から絶食とした。その後屠殺し、肝臓、腎臓、心臓、脳をそれぞれ

摘出、ホモジネートを調製した。正常群と比較して対照群では、肝臓、腎臓、脳において、それぞれマロンジアルデヒド量が有意な高値を示したが、心臓では差はなかった。それら各臓器中のマロンジアルデヒド量は、対照群と比較して十全大補湯各用量投与群においてそれぞれ有意に低値を示した。正常群と比較して対照群では、肝臓、腎臓、心臓中のNO代謝物含量の高値を示したが、それらは十全大補湯投与群において、肝臓では高用量群のみ、腎臓と心臓では各用量群において、有意な低値を示した。脳でのNO代謝物含量は、正常群と対照群の間で差は認められなかったが、対照群と比較して十全大補湯各用量投与群において有意な低値を示した。十全大補湯は絶食時に生じる酸化ストレスに対して抗酸化作用を示すことが示唆された。

抗がん薬投与モデル

Furuyaら¹³⁾は、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0.2、1、5倍量)を1日1回4日間経口投与後、ドキソルビシンを腹腔内投与した。その4日後、各臓器を摘出しところ、正常群と比較してドキソルビシンを投与した対照群では、肝臓、腎臓、心臓、脳の過酸化脂質濃度で有意な高値がみられたが、そのうち十全大補湯高用量投与群の心臓、低用量と高用量投与群の脳において対照群と比較して有意な低値がみられた。正常群と比較して対照群では、腎臓、心臓、脳のスーパーオキシドジスムターゼ活性で有意な高値がみられたが、そのうち十全大補湯全用量投与群の腎臓、低用量と中用量投与群の脳において対照群と比較して有意な低値がみられた。

Ogawaら¹⁴⁾は、マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)または抗悪性腫瘍剤のTS-1をそれぞれ単独あるいは併用して1日1回経口投与しながら3、5、7日間飼育し、その後屠殺した。血液中の白血球数は、5、7日目におけるTS-1単独投与群において対照群と比較して有意な低値となったが、7日目においてTS-1単独投与群と比較して、JTTとの併用群では有意な高値を示した。骨髓細胞中の造血幹細胞の割合は、3、5、7日目におけるTS-1単独投与群において対照群と比較して有意な低値となったが、TS-1単独投与群と比較してJTTとの併用群で5、7日目において有意な高値を示した。

以上のことから、十全大補湯は抗がん薬との併用により、その副作用を軽減する作用を示すことが示唆された。

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)
肝障害モデル	渡部ら ¹⁾	Wistarラット(♂) (6週齢, $n = 8$)	一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄) 1.3 g/kg/日 経口投与(10日間)	血清AST、ALT、ALP活性(↓)
	Takahashiら ^{2,3)}	db/dbマウス(♂) (8週齢, $n = 6$)	JTT(蒼朮)原末が製剤が不明 1.5%混餌投与 (高脂肪食/6週間 or メチオニン・コリン欠乏食/4週間)	血清ALT、トリグリセリド、インスリン、 レプチン(↓) 小葉の炎症と肝障害スコア、肝臓の脂肪変性、 細胞の肥大、線維化の各スコア、抗平滑筋ア クチン抗体陽性面積、シリウスレッド染色で の陽性面積、TGF- β 1 mRNA発現量(↓)
肝臓部分切除 モデル	Imazuら ⁴⁾	BALB/cマウス(♂) (7~9週齢, $n = 6$)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 経口投与(10日間)	血清アンモニア、糞便中バクテロイデス属菌 (↓)
骨粗鬆症モデル	金ら ⁵⁾	BALB/cマウス(♂) (8週齢, $n =$ 不明)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 飲水投与(7日間)	大腿骨、脊椎の骨密度、血清ALP、オステオ カルシン(↑)
	Chenら ⁶⁾	SAMP6マウス(♀) (2ヵ月齢, $n = 15$)	JTT(蒼朮) 0.05%飲水投与(3ヵ月間)	BMD、大腿骨の乾燥重量、Ca、P量、厚さ、大 腿骨海綿骨骨梁相対面積、大腿骨骨幹部骨内 膜面における骨の形成面の相対面積、脛骨骨 幹端部骨梁に含まれる骨芽細胞数(↑) 血清Ca、P、PTH(↓)
てんかんモデル	津田ら ⁷⁾	Wistarラット(♂) (7週齢, $n = 6 \sim 7$)	生薬から調製したエキス(白朮) 0.05、0.1、0.2日分/kg/日 経口投与(50日間)	海馬CA1領域の正常神経細胞の密度(↑)
アルツハイマー病 モデル	Haraら ⁸⁾	Tg2576マウス (雌雄不明) (12ヵ月齢, $n = 4$)	JTT(蒼朮)原末が製剤が不明 0.1mg/mL飲水投与(1ヵ月間)	マクロファージの貪食能(↑) A β 沈着(↓) ミクログリアでのCD11b陽性細胞数、CD4 陽性細胞数、IL-6発現量(↑)
	Liuら ⁹⁾	C57BL/6マウス(♀) (12ヵ月齢, $n = 4$) (ドナー♂♀3~5ヵ月齢)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 飲水投与(37日間)	血中CD11b陽性細胞数(↑) 海馬のIba1陽性細胞数(↑) 海馬の投与領域以外の骨髄由来細胞数(↑)
	孫ら ¹⁰⁾	C57BL/6マウス(♀) (12ヵ月齢, $n = 4$) (ドナー♂♀3~5ヵ月齢)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 飲水投与(37日間)	血中CD11b陽性細胞数(↑) 海馬の投与領域以外の骨髄由来細胞数(↑)
疲労モデル	津田ら ⁷⁾	ddYマウス(♂) (5週齢, $n = 12$)	生薬から調製したエキス(白朮) 0.05、0.1日分/kg 経口投与(単回)	遊泳時間(↑)
冷え症モデル	渡部ら ¹⁾	Wistarラット(♂) (9週齢, $n = 10$)	一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄) 1.3g/kg/日 経口投与(9日間)	直腸及び足蹠温(↑)
貧血モデル	渡部ら ¹⁾	Wistarラット(♂) (7週齢, $n = 10$)	一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄) 1.3g/kg/日 経口投与(17日間)	血中ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血 球数(↑)
歯周病モデル	Takedaら ¹¹⁾	SDラット(♂) (4週齢, $n = 6$)	JTT(蒼朮)10mg/mL 飲水投与(22日間)	セメントエナメル境から歯槽骨頂までの距離 (↓)
絶食モデル	鈴木ら ¹²⁾	CDF ₁ マウス(♂) (6週齢, $n =$ 不明)	生薬から調製したエキス (蒼朮が白朮が不明) 20、100、500mg/kg/日 経口投与(4日間)	肝臓、腎臓、脳、心臓の過酸化脂質及びNO代 謝物含量(↓)
抗がん薬投与 モデル	Furuyaら ¹³⁾	CDF ₁ マウス(♂) (6週齢, $n = 6 \sim 7$)	生薬から調整したエキス(白朮) 20、100、500mg/kg/日 経口投与(4日間)	心臓、脳の過酸化脂質(↓) 腎臓、脳のSOD(↓)
	Ogawaら ¹⁴⁾	Balb/cマウス(♀) (6週齢, $n =$ 不明)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	血中白血球数、骨髄細胞中の造血幹細胞(↑)

【参考文献】

- 渡部博之 ほか: 十全大補湯エキス内服液(KJ)の薬理作用、薬理と治療 27: 1737-1747, 1999
- Takahashi Y, et al.: Japanese herbal medicines shosaikoto, inchinkoto, and juzentaihoto inhibit high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in db/db mice. *Pathol Int* 64: 490-498, 2014
- Takahashi Y, et al.: Inhibitory effects of Japanese herbal medicines sho-saiko-to and juzen-taiho-to on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS One* 9: e87279, 2014
- Imazu Y, et al.: Juzentaihoto reduces post-partial hepatectomy hyperammonemia by stabilizing intestinal microbiota. *J Trad Med* 23: 208-215, 2006
- 金光弼 ほか: 骨粗鬆症モデルマウスと十全大補湯. *The Bone* 16: 539-541, 2002
- Chen H, et al.: Effects of traditional Chinese medicine on bone loss in SAMP6: a murine model for senile osteoporosis. *Biol Pharm Bull* 28: 865-869, 2005
- 津田 肇 ほか: 十全大補湯の抗疲労、抗ストレス及び神経細胞保護作用. *薬理と治療* 26: 1529-1538, 1998
- Hara H, et al.: The therapeutic effects of the herbal medicine, Juzen-taiho-to, on amyloid- β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 20: 427-439, 2010
- Liu H, et al.: Juzen-Taiho-to, an herbal medicine, promotes the differentiation of transplanted bone marrow cells into microglia in the mouse brain injected with fibrillar amyloid β . *Tohoku J Exp Med* 233: 113-122, 2014
- 刘华岩 ほか: 十全大补汤对阿尔茨海默病小鼠骨髓源性细胞向脑内迁移及分化的影响. *解剖科学进展*: 259-264, 2012
- Takeda O, et al.: Ameliorating effects of Juzentaihoto on restraint stress and P. gingivalis-induced alveolar bone loss. *Arch Oral Biol* 59: 1130-1138, 2014
- 鈴木邦彦 ほか: 絶食ストレスによる脂質過酸化物質と一酸化窒素の変化に対する漢方薬の影響. *昭和医会誌* 63: 323-332, 2003
- Furuya M, et al.: Effect of Kampo medicine on doxorubicin-induced lipid peroxidation in mice. *J Trad Med* 14: 169-179, 1997
- Ogawa K, et al.: Protective effect of the Japanese traditional medicine juzentaihoto on myelosuppression induced by the anticancer drug TS-1 and identification of a potential biomarker of this effect. *BMC Complement Altern Med* 12: 118, 2012

【おしらせ】 本連載は今号をもって終了とさせていただきます。ご愛読をいただきありがとうございました。

認知症患者の食欲低下に人參養栄湯が 有用であった4症例

たかはしメンタルクリニック（広島県） 高橋 輝道

食欲不振は認知症患者においても多くみられる症状であり、低栄養につながることから早期に対応することが必要である。そこで、食欲不振を有する認知症患者4症例に対して人參養栄湯の効果を検討したところ、いずれの症例も服用1ヵ月後には食欲不振の改善が認められた。人參養栄湯は、食欲不振に対する作用のほかに、抗不安作用、抗うつ作用など中枢神経系への作用を有する生薬も配合されている。今回、食欲不振を有する認知症患者に対する人參養栄湯の効果を経験した。

Keywords 人參養栄湯、食欲不振、認知症

緒言

高齢者の食欲不振は、必要なエネルギー量が摂取できなくなり、体力ならびに意欲の低下が起り、さらに食欲が低下するという悪循環に陥りやすい。食欲不振の結果低栄養状態になると、ADLや免疫力の低下、生命予後に関係してくるため、低栄養を防ぐためには体重や普段の食事量について気を付ける必要がある。

急増している認知症患者でも食欲不振は多くみられる症状であり、当院でも食欲がないという相談を介護者から受けている。今回は食欲低下が認められた認知症患者に人參養栄湯を使用し効果が確認できた4症例を報告する。

症例 1 75歳、女性

X-1年脳梗塞発症後より意欲低下、記憶障害が出現。食欲も感じにくくなり家事に時間がかかるようになった。X年10月脳外科にて頭部CT検査など施行されドネペジル塩酸塩（以下、ドネペジル）、スルピリド開始となる。

12月意欲低下が改善しないため精神科受診を勧められ、当院受診。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（以下HDSR）19点。血液検査にて高プロラクチン血症（プロラクチン値 122ng/mL）を認めた。抑うつ症状を認め、特に食欲不振の辛さを訴える。また、記憶障害については過去の事はよく覚えているが最近の事を忘れることが増えた。高プロラクチン血症はスルピリドの影響があると考え漸減中止し、人參養栄湯 7.5g（分2）を開始した。X+1年1月食欲が出てきたと家族からの評価があった。2月自覚的にも食べられるから少し楽になったと発言が見られる

ようになった。4月体重は1kg増加、プロラクチン値は122→3.3ng/mLに低下したため、人參養栄湯は投与中止した。

症例 2 81歳、女性

X-1年頃から認知機能低下を認め、2度のバイク事故を機に運転免許を返納した。12月に腸炎で入院した際にせん妄状態となった。退院後はデイサービス通所していた。

X年6月人物誤認が目立つようになり当院受診。HDSR 22点、記憶力低下と不潔行為、不眠を認めた。ドネペジルを開始し比較的落ち着いて過ごせるようになった。11月倦怠感、食欲不振の訴えがあり、人參養栄湯 7.5g（分2）開始。12月には食欲が出てきているとの報告があり、次第に倦怠感も改善。X+1年1月で投与終了し、引き続き状態は概ね落ち着いている。

症例 3 89歳、女性

X-1年もの忘れが目立つようになり近医からドネペジルを処方されていた。X-1年11月長男が急逝後買うべきものを買忘れしたり、鞆を置き忘れしたりすることがあった。

X年3月認知機能低下が目立つようになったため当院受診。HDSR 11点、ドネペジルは投与継続した。認知機能低下は徐々に進行しているが、介護サービスを利用し何とか在宅で対応できる程度であった。X+3年9月デイサービスに行くのを渋るようになった。家族から食欲低下も目立ってきているとの報告もあり、人參養栄湯 3.75g（分1）を開始した。1ヵ月後頃から食欲が徐々に出て来ており、

体重も2kg増えている。行くのを渋っていたデイサービスも行くようになっていく。人參養榮湯は現在も継続中である。

症例 4 91歳、女性

X年に入った頃から認知機能低下を認めるようになりデイサービスなど利用し始めた。次第に感情の制御が困難となり、被害者発言が目立つようになった。

X年11月家族に対して怒ることが増え、デイサービスでのトラブルも見られるため当院受診。失見当識、易怒性亢進、もの盗られ妄想など認めたため抑肝散加陳皮半夏3.75g(分1)投与開始し、家族、施設職員に対応について助言を行った。2ヵ月後比較的效果が見られ、易怒性亢進は改善しデイサービスでの問題行動も減ってきた。一方、X+2年2月食欲低下、体重減少を認めたため、人參養榮湯3.75g(分1)を開始した。3月受診時食欲が出てきたため少し活発になったようだが、被害妄想や問題行動はないとのことであった。人參養榮湯、抑肝散加陳皮半夏は現在も継続中である。

考 察

認知症患者では81.4%に何かしらの食行動異常がみられ、食欲の低下や亢進、食の好みの変化、嚥下障害など患者によって症状は様々である¹⁾。食行動異常は介護者のストレスにつながり、さらに食欲低下は低栄養につながるため早期に対応が必要と考えられる。認知症に限らず食欲不振がある患者にスルピリドを処方する例が見られる。しかしながら、高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015²⁾において、特に慎重な投与を要する薬物のリストに挙げられているため可能な限り使用を控える、と記載されており、使用し辛いケースがある。漢方薬には食欲不振の効能を持つものがいくつかあり、代表的なものとして補劑(六君子湯、人參養榮湯など)があるが、当院に紹介される前(主に内科)に六君子湯を服用しているケースが多い印象がある。そのため、食欲不振に対して漢方を選択する際、なるべく前医で処方していない漢方薬を選択している。

今回食欲不振を訴えた認知症患者に人參養榮湯を使用したところ、4症例とも1ヵ月後には自他覚的に改善が認められた。食欲不振への作用については、ドパミンD₂受容体を介した作用³⁾やグレリン応答性・不応答性のNPYニューロンを活性化する報告がある⁴⁾。構成生薬の陳皮にグレリン分泌促進作用⁵⁾の報告もあり、これらの作用が食欲改善に寄与したと考えられる。アルツハイマー型認知症患者においてリバスチグミンがグレリン比を上げるとい

う報告がある⁶⁾が、人參養榮湯はヒトでのグレリンについて検討した報告はまだない。グレリンは食欲増進だけでなく、神経保護、認知機能維持などの役割もある重要なホルモンであるため、今後明らかになることが期待される。さらに、遠志は抗うつ作用⁷⁾、二重盲検法による検討において成人および高齢者の認知機能を改善する作用も報告されている⁸⁾。他に人參には抗不安作用⁹⁾、陳皮には抗不安作用¹⁰⁾、白朮には抗うつ作用¹¹⁾も報告されている。また、人參養榮湯としてはアパシー様モデルマウスのアパシー症状の改善³⁾、抗うつ作用¹²⁾が報告されていることから、中枢神経系への作用も期待できる。症例3では行くのを渋っていたデイサービスに行くようになったことから、意欲の改善も人參養榮湯による効果の可能性がある。症例4では先に易怒性亢進改善目的で抑肝散加陳皮半夏を服薬していたが、食欲低下が認められたため人參養榮湯を追加している。抑肝散加陳皮半夏は抑制系、人參養榮湯は賦活系の作用を持つと考えられるが、併用しても易怒性は悪化せず、現在も状態が落ち着いているため併用を継続している。

今回の4症例のうち2症例は患者状態により食欲不振の改善が認められた時点で人參養榮湯は廃薬としたが、継続している2症例については食欲不振以外の症状の経過もさらにみていきたい。

【参考文献】

- 1) Kai K, et al.: Relationship between Eating Disturbance and Dementia Severity in Patients with Alzheimer's Disease. PLoS ONE 10 (8): e0133666, 2015
- 2) 日本老年医学会編集: 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015. 株式会社メジカルビュー社: 27, 2015
- 3) 山田ひろ ほか: 人參養榮湯はドパミンD₂受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならび巣作行動低下を改善する. 薬理と治療 46: 207-215, 2018
- 4) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-61, 2019
- 5) Takeda H, et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT₂ receptor antagonism. Gastroenterology 134: 2004-2013, 2008
- 6) 加藤豊範 ほか: アルツハイマー型認知症患者におけるリバスチグミンの食欲増進効果の検討. Prog. Med. 39: 325-332, 2019
- 7) Yuan Hu, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from *Polygala tenuifolia* Wild. JPP 63: 869-874, 2011
- 8) Shin KY, et al.: BT-11 is effective for enhancing cognitive functions in the elderly humans. Neurosci Lett. 465: 157-159, 2009
- 9) 藤田日奈 ほか: 人參の抗うつ作用および疲労に対する効果. phil漢方 65: 24-25, 2017
- 10) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用—抗不安作用に関して. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 11) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- 12) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. Front. Pharmacol., 2018 [doi:10.3389/fphar.2018.01216]

高齢者の転倒に対する 人參養榮湯の後方視的研究

医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長・脳神経センター長（神奈川県）/
前岩手医科大学 医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野 教授 寺山 靖夫
医療法人 謙和会 荻野病院 院長（岩手県） 荻野 義信

高齢者における「骨折・転倒」は要介護の要因として上位にあり、転倒は特に脳卒中患者における最多の合併症である。脳卒中患者は低栄養をきたしやすく、フレイル・サルコペニアを合併しうる状態である。そこで、低栄養への介入が転倒リスクの軽減につながると考え、食欲不振で人參養榮湯を投与中の脳卒中高齢者12例の転倒に対する有用性を後方視的に検討したところ、転倒回数は有意に減少し、さらに転倒減少群では体重と握力の有意な増加を確認した。本調査には限界はあるものの、人參養榮湯は患者の転倒リスクの軽減や自宅での円滑なリハビリテーションの一助になることが期待された。

Keywords 人參養榮湯、フレイル、脳卒中、転倒

緒言

人生100年時代と称されるいま、健康寿命をいかに延伸できるか、これは高齢者のQuality of Life (QOL) に大きな影響を及ぼす。なかでも身近に起こりうる「骨折・転倒」は要介護になる要因の上位であり¹⁾、その対策が期待される。脳卒中は麻痺や歩行・バランス障害などを有することが多く、最多の合併症が「転倒」と報告される²⁾ほど転倒リスクの高い疾患である。一方、転倒は加齢に伴う虚弱（フレイル）との関連も報告されている³⁾。以前、筆者らは入院患者の転倒リスク因子として、6項目（年齢、判断力および認知機能、歩行障害、全身状態不良、抗精神病薬・抗不安薬・睡眠薬の投与、ルートやドレーンの使用）を選定し、評価スケールの有用性を報告した⁴⁾。全身状態の不良はアルブミンやC反応性蛋白の量で定義し、栄養状態や炎症を反映することから、年齢とともにフレイル状態を示唆する因子ともいえる。脳卒中患者は、脳卒中後疲労（post-stroke fatigue : PSF）⁵⁾や、嚥下障害・食欲不振により低栄養⁶⁾になりやすく、フレイル・サルコペニアを合併しうる状態である。このように脳卒中・フレイル・転倒、各々は独立した因子であるが、その一方で互に関連しあうとも推察され、フレイルを有する脳卒中患者は発症後の転倒リスクがより高まるのではないかと考える。フレイルは可逆的な状態であり、運動療法や栄養療法など何らかの介入により回復する可能性がある。

そこで、フレイルの因子であり、転倒リスク因子でもある低栄養への介入が脳卒中既往のある高齢患者において転倒リスクを軽減するのではないかと考えた。人參養榮湯は病後の体力低下や疲労倦怠、食欲不振などに用いられる漢方薬であり、低栄養に対する改善が期待される。昨今では高齢者を対象にフレイルの指標ともいえる厚労省の基本チェックリストを用いた臨床報告も散見される^{7, 8)}。このようなことから今回、脳卒中既往で食欲不振のある高齢患者に対して人參養榮湯による転倒への影響を後方視的に検討した。

方法と対象

2018年4月～11月の間、荻野病院 神経内科を受診していた外来患者のうち、日本版CHS基準（J-CHS）^{*}のフレイル診断基準を満たし脳卒中発症後3ヵ月以上を経過して一定のADL(modified Rankin Scale 0～2)に落ち着いた慢性期の患者で、食欲不振により人參養榮湯（KB-108、1日7.5g/分2）を投与していた患者12例を調査対象とした。なお抽出条件は、65歳以上、歩行可能、人參養榮湯の投与開始時点での転倒回数が1ヵ月以内に1回以上であったもの、とした。人參養榮湯の投与前後での転倒回数の推移、加えて、転倒回数の減少群と非減少群の2群に分け、転倒に影響を及ぼす因子について検討した。なお、本研究に同意の得られた適合格例のデータ解析にあたっては、岩

手医科大学倫理審査委員会での審査と施設長の許可を得て実施した。データは平均±標準偏差で示す。統計解析は、群間及び群内にはstudent t-test、paired t-testを用いて検討し、 $p<0.05$ を統計的に有意であるとした。
(*CHS: Cardiovascular Health Study)

結果

1. 転倒回数

人參養榮湯投与前後での転倒回数の推移を図1に示す。転倒回数は初期値 2.2 ± 1.1 回/月に対して1ヵ月後(1.8 ± 1.2 回/月、 $p=0.039$)および2ヵ月後で有意に減少していた(0.9 ± 0.9 回/月、 $p=0.009$)。人參養榮湯の投与2ヵ月間で、転倒回数の減少は7例、非減少は5例であった。

2. 転倒との関連因子

両群の患者背景を表に示す。年齢、人參養榮湯投与開始までの罹病期間、認知機能(MMSE)、片麻痺有症例、向精神薬投与例、BMI、体重および握力においては、両群間で有意な差を認めなかった。体重および握力の変化率を

図1 転倒回数の推移

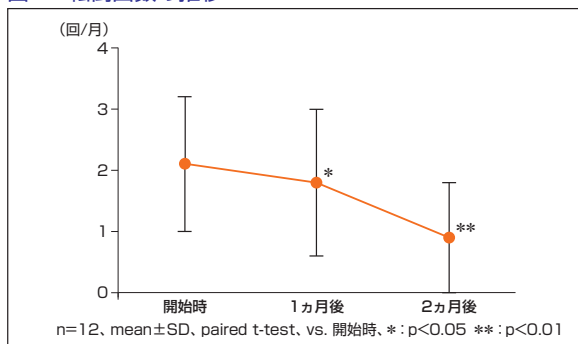


表 患者背景

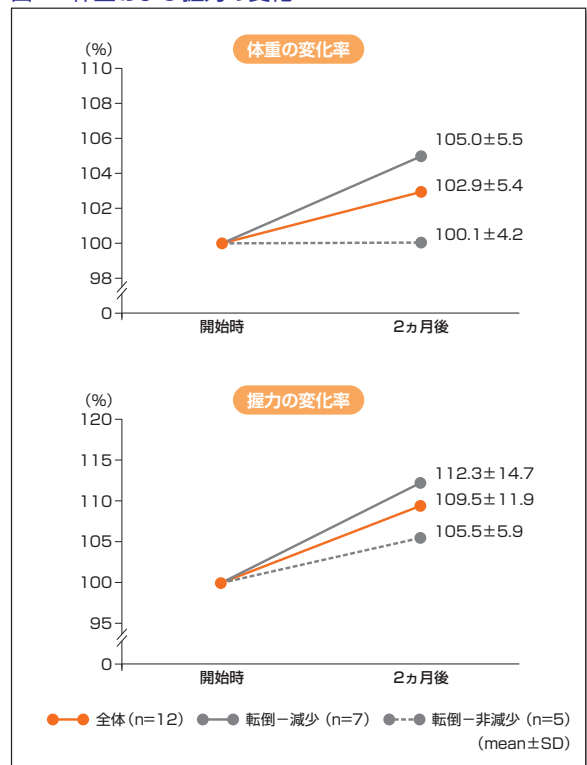
	減少群	非減少群	検定
症例数	7	5	—
年齢	74.1±5.5	74.2±8.2	n.s
性別	男性	3	—
	女性	2	
疾患名	脳梗塞	5	—
	脳出血	0	
罹病期間(日)	105.9±29.7	108.2±22.0	n.s
MMSE(認知機能)	25.9±2.0	26.2±2.9	n.s
片麻痺 有症例	3(42.9%)	2(40.0%)	n.s
向精神薬 投与例	3(42.9%)	2(40.0%)	n.s
BMI	23.1±4.4	23.4±5.4	n.s
体重	62.6±13.3	57.6±11.9	n.s
握力	23.3±7.8	17.6±5.7	n.s

図2に示す。体重および握力の変化率は転倒減少群において大きくなる傾向が認められた。さらに、投与2ヵ月後の体重と握力の値は投与開始時に比べて、転倒減少群で有意に増加していた(図3: 次頁参照、 $62.6\pm 13.3\rightarrow 65.1\pm 11.1$, $p=0.035$ 、 $23.3\pm 7.8\rightarrow 25.7\pm 7.5$, $p=0.039$)。

考察

脳卒中の既往があり人參養榮湯を投与していた高齢者を対象として転倒について後方視的に検討した結果、人參養榮湯の投与後に転倒回数が有意に減少していた。また転倒減少群では体重および握力の有意な増加が認められていた。今回の対象はフレイルを有する患者である。Friedらによるフレイルの要素は栄養障害(体重減少)、主観的活力低下(易疲労感)、活動量の低下、移動能力低下(歩行速度の低下)、筋力低下(握力低下)の5つであり、歩行速度の低下、握力低下はサルコペニアの要素である。サルコペニアとそれに伴う筋力低下や活動量の低下、低栄養、疲労感などは互いに悪循環を及ぼし(フレイル・サイクル)、サルコペニアの進展は転倒を生じやすいことが報告されている^{9, 10)}(図4: 次頁参照)。今回、人參養榮湯は改善の程

図2 体重および握力の変化



度を確認できていないが少なからず食欲不振の回復があり、食欲を介して栄養状態(体重減少)や筋力低下(握力低下)といったフレイルの要素に影響を及ぼし、転倒リスクを軽減した可能性が示唆される。

筆者らはこれまでに、転倒リスク因子として6項目(年齢、判断力および認知機能、歩行障害、全身状態不良、抗精神病薬・抗不安薬・睡眠薬の投与、ルートやドレーンの

図3 体重および握力の推移

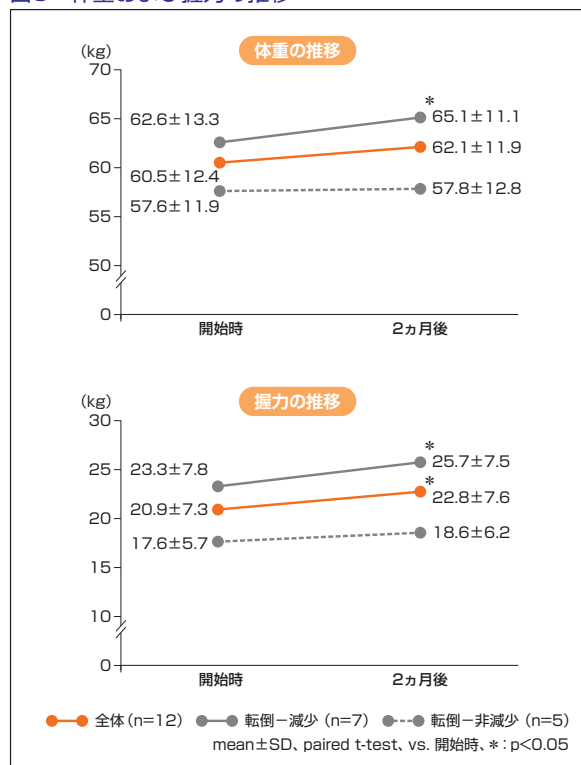
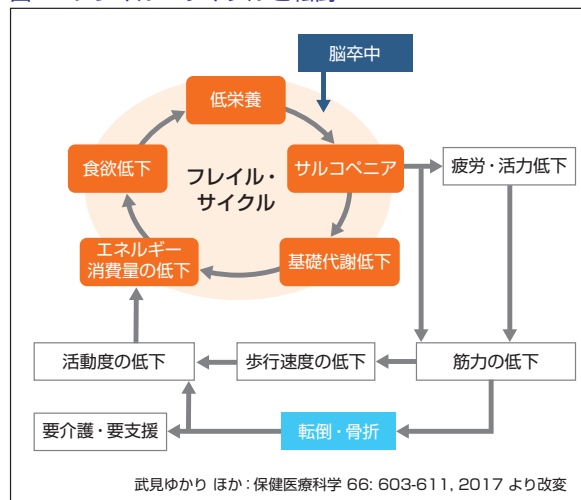


図4 フレイル・サイクルと転倒



使用)を選定し(図5)、疾患によってリスク因子の比重が異なることを報告している⁴⁾。今回の患者はいずれも着衣や衛生に見守りを必要とせず、独歩可能でルートやドレーンの使用もなかったことから、「判断力および認知機能」「歩行障害」の影響は少ないといえる。また転倒減少群と非減少群の間には向精神薬などの服薬状況や年齢にも差がみられなかった。このことから、今回の患者群では転倒リスク因子として「全身状態不良」の比重が大きかったと推察する。

脳卒中患者は急性期治療後、病状が安定し始める発症から1~2ヵ月後には回復期リハビリテーション病棟でADLの向上を図り、自宅復帰を目標に集中的なリハビリテーションが行われる。リハビリテーションを行う高齢者には低栄養とサルコペニアを有する患者が多く、低栄養の高齢者ではリハビリテーションアウトカム(ADL改善率や自宅復帰率など)がより低下することから、栄養管理の重要性が示されている⁶⁾。

低栄養とは、食欲の低下や嚥下障害など食事を摂取しにくいなどの理由から食事量が減り、身体を動かすために必要なエネルギーや筋肉などをつくるたんぱく質が不足した状態である¹¹⁾。体重変化やBMI、血清アルブミン値などの血液検査値が主な指標であるが、これらの指標とともに食事の状態を総合的にみることが大切とされている。厚生労働省の介護予防マニュアル(改訂版:平成24年3月)¹²⁾にある「栄養改善マニュアル」の中には、低栄養状態等にかかわる食生活上の課題を見つけ出すためのアセスメントにて、体重や食事内容のほかに食事の状況の設問がある。適切な食事の摂取のためには、適度な食欲が大切であり、食欲や食事への意欲低下は低栄養の大きなリスクだと示

図5 転倒・転落スケール

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

石塚直樹 ほか: 岩手医誌 63: 101-110, 2011

している。また、高齢者にとって「食べること」は楽しみや生きがいであることから、栄養改善における「食欲」の重要性が示唆される。

人參養榮湯は病後の体力低下や疲労倦怠、食欲不振などに用いられる漢方薬であり、栄養状態の改善を介した筋力低下などのフレイル状態の改善が期待されている。臨床では、向坂らは高齢者において人參養榮湯投与群はコントロールと比較して握力の変化量が有意に増加したと報告している¹³⁾。漆原は疲労倦怠や食欲不振を呈する高齢者に対して、人參養榮湯の投与2週以降の疲労倦怠・食欲不振の改善及び投与8週後における基本チェックリストの改善を報告している⁷⁾。人參養榮湯は摂食中枢であるNPYニューロンの活性により食欲を促進することが報告されている¹⁴⁾。またヒトの老化と類似の表現型を示すクロトーマウスの研究では、摂食量および体重の減少を有意に抑制し、腓腹筋およびヒラメ筋の萎縮を有意に軽減、筋タンパク質の合成系(4E-BP1)の促進および分解系(Atrogin-1、MuRF-1)の抑制が示唆されている¹⁵⁾。今回の結果でも食欲不振を呈する高齢患者において、転倒の回数が低下した群では体重と握力の増加がみられていたことから、人參養榮湯は食欲促進を介して、フレイル・サイクルの一端である栄養状態や筋力低下の改善により、転倒リスクを軽減する可能性が示唆される。なお、対象患者において人參養榮湯に起因する副作用はみられなかった。

本研究はいくつかの限界がある。後方視的研究かつ単群であり、転倒の関連因子である心理的因子(転倒に対する不安感・恐怖感)や外的要因に対しては未検討である。また転倒回数が減少しなかった症例では人參養榮湯の投与にも関わらず体重および握力に有意な変化が見られなかった。後方視的な研究であるため人參養榮湯の投与により少なからず食欲不振は軽減していたものの、その程度については確認できていない。今後は前向きな研究としてこれらの因子についても検討する必要があると考える。

近年では在院日数の短縮化により、回復期リハビリテーションにてADLが十分に回復できず退院する高齢者もあり、自宅でのリハビリテーションを余儀なくされている。また脳卒中既往の高齢者はフレイル・サルコペニアを併発しやすいことから、退院後の転倒リスクが高まることが懸念される。人參養榮湯はフレイル状態の改善が示唆されることから、転倒リスクを軽減する可能性や、自宅でのリハビリテーションを円滑する一助になりうるのではないかと期待する。

【参考文献】

- 1) 厚生労働省: 平成28年国民生活基礎調査の概況, 平成29年6月27日
- 2) Davenport RJ, et al.: Complications after acute stroke. *Stroke* 27: 415-420, 1996
- 3) Phou JR, et al.: Fall and its association with the frailty syndrome in the elderly: systematic review with meta-analysis. *Rev Esc Enferm USP* 50: 1005-1013, 2016
- 4) 石塚直樹 ほか: conjoint分析を用いた入院患者の転倒リスク評価スケールの作成. *岩手医誌* 63: 101-110, 2011
- 5) Christensen D, et al.: Dimensions of Post-Stroke Fatigue: A Two-Year Follow-Up Study. *Cerebrovasc Dis* 26, 134-141, 2008
- 6) 吉村芳弘: 回復期のリハビリテーション栄養管理. *日本静脈経腸栄養学会雑誌* 31: 959-966, 2016
- 7) 漆原信夫: 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する人參養榮湯の検討. *phil漢方* 71: 18-20, 2018
- 8) 鈴木伸一 ほか: クラシエ人參養榮湯エキス細粒 特定使用成績調査. *医学と薬学* 74: 1285-1297, 2017
- 9) 杉本 研: サルコペニアとフレイル, *フレイルハンドブック・ポケット版* p42-44, ライフ・サイエンス
- 10) 武見ゆかり ほか: 高齢期における低栄養予防の必要性および今後の対策: 地域高齢者等の健康支援のための配食事業と共食の場の充実. *保健医療科学* 66: 603-611, 2017
- 11) 低栄養, 健康長寿ネット-公益財団法人長寿科学振興財団 <https://www.tyojyu.or.jp/net/byouki/rounensei/tei-eiyou.html>
- 12) 厚生労働省の介護予防マニュアル(改訂版:平成24年3月)
- 13) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. *Front. Nutr* 24., Sept 2018
- 14) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75: 58-64, 2019
- 15) 高橋隆二 ほか: 人參養榮湯のマウス生存期間および老化表現型への影響. *日本心療内科学会誌* 22: 16-19, 2018

【文献レビュー】

人參養栄湯の併用は多発性骨髄腫患者の レナリドミドによる「疲労」を改善する

Combined Use of Ninjin'yoeito Improves Subjective Fatigue Caused by Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Study

原著論文 Ito T, et al.: Front Nutr. 2018 Aug 21; 5: 72. doi: 10.3389/fnut.2018. 00072. eCollection 2018

関西医科大学 内科学第一講座(大阪府)

伊藤 量基、小西 晶子、坪倉 幸恵、東 由子、堀田 雅章、吉村 英晃、
中西 孝尚、藤田 真也、中谷 綾、佐竹 敦志、石井 一慶、野村 昌作

レナリドミドは骨髄腫細胞に対して抗腫瘍効果を有しており、レナリドミドとデキサメタゾンの併用は多発性骨髄腫の標準治療レジメンとなっている。しかし、レナリドミドの服用によりしばしば生じる倦怠感は、患者QOLを著しく低下させるだけでなく、レナリドミドの減量や治療中止の原因となる。そこで、多発性骨髄腫患者に対する補助治療としての人參養栄湯の有用性およびレナリドミド治療の継続に及ぼす人參養栄湯の効果を、初発または再発/難治性の多発性骨髄腫患者を対象に後方視的に検討した。人參養栄湯はレナリドミドによる倦怠感の治療法として効果的であり、さらにレナリドミドによる治療期間を延長する可能性が示唆された。

Keywords レナリドミド、多発性骨髄腫、倦怠感、人參養栄湯

はじめに

免疫調節性のサリドマイド誘導体であるレナリドミドは免疫調節薬 (IMiD) に分類され、多発性骨髄腫 (Multiple myeloma; 以下、MM) に対して直接的な殺腫瘍効果および免疫調節作用を有しており、T細胞とNK細胞の機能増強を含む免疫増強活性を示すことが報告されている。

レナリドミドはMM治療に有用であり、デキサメタゾンとの併用はMMの主要なレジメンとなっている。一方でレナリドミドの副作用として、味覚障害や貧血、胃腸症状などに加えて、全身倦怠感が発現し、しばしばレナリドミドの減量あるいは投与中止を余儀なくされることがあるが、効果的な治療法や対策はない。

人參養栄湯は12種類の生薬で構成される漢方薬であり、疲労倦怠、食欲不振、貧血、手足の冷えなどの症状に広く用いられている。われわれは、人參養栄湯がメルファラン治療中のMMに対して支持的な効果を有するだけでなく、倦怠感や疼痛などの自覚症状も緩和することを報告しており¹⁾、MM患者のQOL改善効果が期待される。

そこでわれわれは、人參養栄湯のこのような作用に着目し、人參養栄湯のレナリドミドによる倦怠感に対する有用

性と、倦怠感によるレナリドミドの投与中止が人參養栄湯の併用によって改善されるかどうかをretrospectiveに検討した。

方 法

対象は、2011年1月から2017年12月の間に初発もしくは再発/難治性でレナリドミド/デキサメタゾン療法を受け、倦怠感を訴えた患者36例とした。

MMの治療は、レナリドミド 5~25mg/日 (投与量は主治医の判断による) を28日間の1サイクルの1~21日目に投与し、さらに1、8、15、22日目に経口デキサメタゾン 20~40mgを投与した。

レナリドミド/デキサメタゾン療法の1サイクル後、Grade 1以上の倦怠感を訴えた患者36例中、人參養栄湯の服用を希望した患者 (13例) にはクラシエ人參養栄湯 (EK-108) 5.0g/日の服用を開始し、希望がない患者 (23例) はレナリドミド/デキサメタゾン療法のための継続とした。

対象患者には、治療サイクル毎の間診、さらにレナリドミド/デキサメタゾンの中止後6ヵ月まで倦怠感の重症度を評価した。

結 果

人參養栄湯の服用を希望した患者13例(人參養栄湯併用群)と、服用を希望しなかった23例(対照群)の、倦怠感の重症度を含む背景を表1に示す。

倦怠感の重症度は、人參養栄湯併用群13例中12例(92.3%)で改善した。対照群では、倦怠感の重症度が改善した症例は11例(47.8%)であり、5例は治療期間中に悪化し(図)、両群間に有意差($p=0.008$)が認められた(表2：次頁参照)。

さらに、人參養栄湯を併用した13例中12例(92.3%)は、レナリドミド/デキサメタゾン療法を少なくとも6ヵ月間継続できたが、対照群では23例中8例(34.8%)は治療を継続できなかった。この結果から、人參養栄湯の併用によりレナリドミド/デキサメタゾン療法の継続中止を抑制する傾向が示された(表3：次頁参照)。

考 察

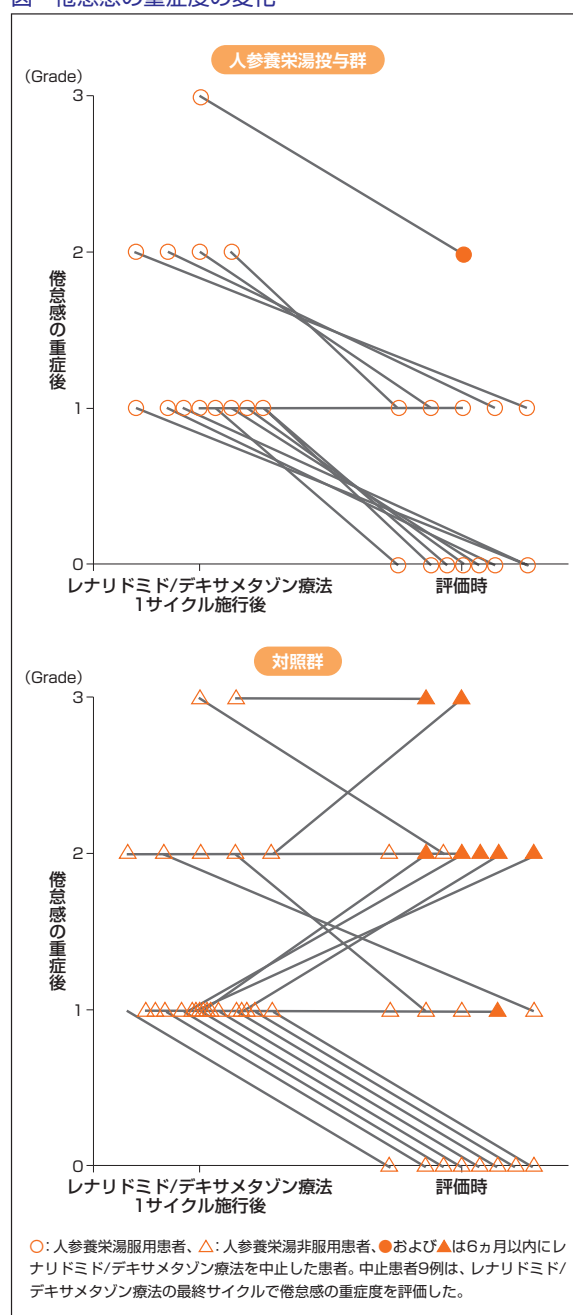
MMは依然として予後不良の疾患であり、特異的かつ効果的な薬剤による長期の疾病管理を目指すことが必要で

表1 患者背景

	人参養榮湯併用群 (n=13)	対照群 (n=23)	p値
年齢(範囲)	72(53~85)	67(45~79)	p=0.213
性別 (男性/女性、%)	38.5/61.5	47.8/52.2	p=0.731
ECOG PSスコア			
0	5(38.5)	11(47.8)	p=0.847
1	5(38.5)	8(34.8)	
2	3(23.1)	4(17.4)	
ISS Stage			
I	4(31.0)	6(26.1)	p=0.765
II	6(46.2)	9(39.1)	
III	3(23.1)	8(34.8)	
前治療			
0	2(15.4)	7(30.4)	p=0.589
1	5(38.5)	8(34.8)	
≥2	6(46.2)	8(34.8)	
M蛋白サブタイプ			
IgG	7(53.8)	14(60.9)	p=0.898
IgA	3(23.1)	4(17.4)	
BJP	3(23.1)	5(21.7)	
レナリドミド投与量	14.2±3.4mg	14.6±4.5mg	p=0.804
倦怠感重症度			
Grade 1	8(61.5)	17(73.9)	p=0.797
Grade 2	4(31.0)	5(21.7)	
Grade 3	1(7.7)	2(8.7)	

ある。レナリドミドはMMの継続および維持療法に使用される主要な薬剤であり、幹細胞移植後、レナリドミドの継続投与は無増悪生存期間だけでなく、全生存期間も著しく延長することが報告されている。したがって、不耐性や副作用による減量・治療中止の回避は患者の生存期間の延長、QOL改善に重要である。レナリドミドの有害事象と

図 倦怠感の重症度の変化



して血液毒性(好中球減少、貧血、血小板減少、など)や胃腸障害(吐き気、嘔吐、便秘、下痢、など)、感染症や皮膚発疹などが報告されている。さらに、倦怠感や発熱も重要な有害事象であり、実臨床においてレナリドミドによる維持治療の継続を困難にする原因となっている。しかし、レナリドミドによる倦怠感の治療は、レナリドミドの減量・

表2 治療期間中の倦怠感の重症度軽減の頻度

	疲労の重症度の改善	疲労の重症度の非改善	p値
人參養榮湯投与群 (n=13)	12	1	p=0.008
対照群 (n=23)	11	12	

Fisher's exact test

表3 レナリドミド/デキサメタゾン療法の継続

	レナリドミド/デキサメタゾン療法継続	レナリドミド/デキサメタゾン療法中止	p値
人參養榮湯投与群 (n=13)	12	1	p=0.076
対照群 (n=23)	15	8	

Fisher's exact test

服用中止しかない。

以前にわれわれは、人參養榮湯がメルファランによる全身倦怠感を抑制する可能性があることを見出したが¹⁾、本研究の結果から人參養榮湯がMM患者のレナリドミドによる倦怠感の改善に有用である可能性が示唆された。

人參養榮湯が、化学療法に起因する倦怠感を緩和する機序として、人參養榮湯の構成生薬の一つである五味子の作用の可能性が考えられる。五味子は、マウスにおいて抗運動疲労活性を有すること²⁾、運動ラットの持久力とエネルギー代謝を改善することが明らかにされている³⁾。また、骨格筋においては、五味子はエネルギー代謝の重要な制御因子であるペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター γ 共役因子(PGC)-1 α を増加させる可能性がある³⁾。

人參養榮湯の併用はレナリドミドによる治療期間の延長につながり、ひいては生存期間の延長にもつながる可能性が考えられる。今後、人參養榮湯の臨床効果を検討するための、さらなる研究が必要と考えている。

【参考文献】

- 1) Nomura S, et al.: Immunotherapeutic effects of ninjin'yoeito on patients with multiple myeloma. Curr. Trends Immunol. 15: 19-27, 2014
- 2) Cao S, Shang H, et al.: Putheti R. Evaluation of anti-athletic fatigue activity of Schizandra chinensis aqueous extracts in mice. Afr J Pharm Pharmacol. 3: 593-597, 2009
- 3) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17: 28-35, 2014

喘息COPDのオーバーラップ症例の治療に 人參養榮湯が有効であった2症例

武田クリニック(千葉県) 武田 恒弘

慢性閉塞性肺疾患(COPD)に対する漢方薬の有効性はすでに知られているが、症状によって補剤を選択する必要がある。今回、喘息COPDのオーバーラップ(ACO)において、補中益気湯から人參養榮湯に変更した後、全身状態を含め呼吸状態が安定した症例を経験したので、呼吸機能の推移も示しながら経過を報告する。

Keywords 人參養榮湯、喘息COPDオーバーラップ、呼吸機能

症例 1 85歳 男性

【既往歴】 1年前から耳鼻科で喘息の診断にて、サルメテロールキシナホ酸塩(SM)/フルチカゾンプロピオン酸エステル(FP)100 μ g吸入などで治療するも、最近、労作時呼吸困難(DOE)悪化傾向で、時々喘鳴があるとX年3月当院受診。喫煙歴：1年前まで20本/日、60年間。高血圧で治療中。

【所見】 161cm、51kg、SaO₂ 95%、呼吸音で喘鳴中等度。胸部レントゲン：軽度気腫性変化。

【呼吸機能検査】 拘束性変化、一秒量(FEV_{1.0})・ピークフロー(PEF)低下、末梢気道閉塞。

努力性肺活量(FVC)(L) 1.90(62%)、FEV_{1.0}(L) 1.35(69%)、一秒率(FEV_{1.0}%) 71.05%、PEF(L/s) 2.06(39%)、%V50 39.0%、%V25 51.0%

【診断および治療】 ACOと診断。吸入薬をブデソニド(BUD)/ホルモテロールフマル酸塩(FOR)2吸入2回+チオトロピウム臭化物水和物(TIO)2吸入1回へ変更。

補中益気湯5g+清肺湯6g 分2処方。

【その後の経過】 X年8月、呼吸不全増悪。SaO₂が90%まで低下するため、在宅酸素療法(HOT)1L導入。BUD/FOR 4吸入2回へ増量、プレドニゾン5mg、ツロブテロール1mg併用。便秘傾向のため、清肺湯を麻子仁丸へ変更。

その後いったん安定するも、X+1年1~2月に再度呼吸不全増悪。HOT 1.5Lへ増量、X+1年4月からBUD/FORが吸いづらいとのことでFP/FOR 4吸入2回へ変更。

FP/FORに変更後、TIO、プレドニゾン5mg併用で、呼吸状態は安定したため、ツロブテロールは終了。漢方薬は、補中益気湯5g+麻子仁丸5g 分2で維持。

X+2年、2、7、11月に呼吸不全増悪。HOT 2Lへ増量。漢方薬は、補中益気湯5g+清肺湯6g 分2へ戻す。

X+3年3月、めまい悪化あり、清肺湯を苓桂朮甘湯6g 分2へ変更。

X+3年8月から夏バテによる食欲不振、倦怠感悪化あり。HOTは2.5~3L。X+3年9月から漢方薬は人參養榮湯7.5g 分2へ変更。変更後、食欲不振、倦怠感、活気が改善。

X+4年以降、普段は人參養榮湯7.5g 分2、鼻炎悪化時は、小青竜湯6g+辛夷清肺湯5g 分2、小青竜湯6g+附子0.5g+八味丸40丸 分2などで対症。

X+5年8月、夏バテによる食欲低下、暖気が多くなるため、一時、六君子湯6gもしくは補中益気湯7.5g+附子0.5g 分2へ変更し回復。以後、人參養榮湯5g 分2へ減量して維持。

X+5年11月鼻炎悪化あり、小青竜湯6g+附子0.5g+辛夷清肺湯5g 分2へ変更、プレドニゾン7.5mgへ増量した。鼻炎改善も、咳が残存し気力低下が改善しないため、2週間後に人參養榮湯5g 分2へ戻したところ、症状改善。

以後、漢方薬は人參養榮湯5g 分2継続の上、HOT 2L、プレドニゾン5mg、テオフィリン200mg、FP/FOR 4吸入2回+TIO投与で、X+6年5月現在まで呼吸不全なく、全身状態も安定している。また6年前の初診時より、呼吸機能検査でも改善が得られている(図1：次頁参照)。

症例 2 82歳 男性

【既往歴】 慢性咳嗽で4ヵ月前に他院受診。COPDが疑われ吸入薬(ビランテロールトリフェニル酢酸塩/フルチカゾンフランカルボン酸エステル100 μ g → SM/FP250 μ g)

など処方も、症状改善が弱いため、Y年11月当院初診。
喫煙歴：60歳台まで20本/日、40年間。脂質異常症で治療中。

【所見】 160cm、57kg、SaO₂ 97%、呼吸音で喘鳴なし。胸部レントゲン：全体に軽度気腫性および間質性変化。

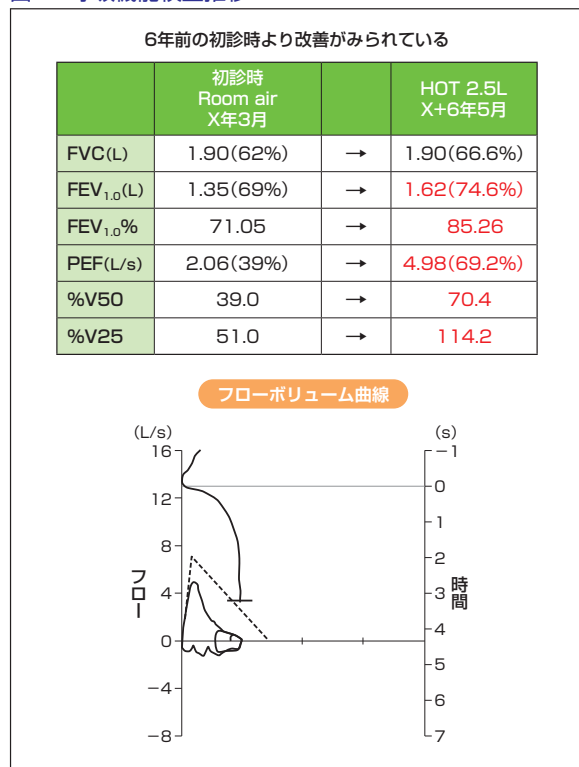
【呼吸機能検査】 混合性変化、FEV_{1.0}・PEF低下、末梢気道閉塞、呼気NO高値。

FVC(L) 2.23(72.1%)、FEV_{1.0}(L) 1.45(59.6%)、FEV_{1.0}% 65.02%、PEF(L/s) 5.37(72.1%)、%V50 31.1%、%V25 31.1%、呼気NO 85ppm

【診断および治療】 ACOと診断。吸入薬をFP/FOR 2吸入2回へ変更。清肺湯6g 分2、去痰剤処方。

【その後の経過】 FP/FOR変更10日後の自覚症状・FEV_{1.0}はいったん改善するも、1ヵ月後のFEV_{1.0}は再度低下するため、TIO 2吸入1回を追加。その後しばらく安定していたが、Y+1年5月、吸入で口腔内違和感が出現するとの訴えにより、グリコピロニウム臭化物(GLY)/インダカテロールマレイン酸塩(IND) 1吸入+シクレソニド(CIC) 400μg2吸入へ変更。同年夏に夏バテによる倦怠感、寝汗が継続するため、Y+1年9月初旬、補中益気湯5g+桂枝湯5g 分2へ変更。Y+1年10月末、寝汗は減ったが、

図1 呼吸機能検査推移



まだほてり感、軽度倦怠感継続するため、補中益気湯5g 分2、八味丸20丸 分1へ変更。その後、全身状態改善。

Y+2年5月以降、補中益気湯の飲み忘れが多くなり、7月以降FEV_{1.0}低下傾向。補中益気湯は継続するように指示。

Y+3年1月末、FEV_{1.0}低下が継続し回復しないため、GLY/INDをTIO/オロダテロール塩酸塩(OLO) 2吸入へ変更。しかし、その後もFEV_{1.0}が上昇しないため、2月末テオフィリン200mgを追加投与したところ、FEV_{1.0}は上昇傾向となる。

Y+4年2月、寒さから体力低下、軽度喘鳴あり、FEV_{1.0}も低下するため、漢方薬を人參養栄湯5g 分2へ変更したところ、喘鳴消失し、睡眠もよくなり、FEV_{1.0}はいったん上昇。

しかし、Y+4年5月、天候変化からDOE増悪し、FEV_{1.0}低下するため、吸入薬をFP/FOR 2吸入2回+TIO 2吸入1回へ変更し、人參養栄湯を7.5g 分2へ増量。その後DOE軽減し、FEV_{1.0}も上昇傾向となり、7～8月も夏バテなく、その後もFEV_{1.0}は安定。

Y+5年1月末、倦怠感のみのA型インフルエンザに罹患するも、呼吸症状悪化なく、5月現在まで症状は安定しFEV_{1.0}も保たれている(図2)。また5年前の初診時より、呼吸機能検査でも改善が得られている(図3)。

考察

ACO症例の治療は、適切な吸入薬の選択と内服治療は言うまでもないが、全身状態の安定を保つことが重要である。外来で診ていると、ACO症例は感染だけでなく、日々の天候変化、夏の暑さ、冬の寒さ、あるいは梅雨の湿気・前線の停滞などの影響を健常人よりも強く受けやすく、容易に呼吸不全を起こす。

西洋医学的には、吸入薬・内服薬の遵守、禁煙、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン接種などで全身管理をすることになるが、それだけでは感染や天候の影響に対する日々の免疫力を保つことは難しいと感じる。

漢方的には「補剤」という西洋医学にはない概念の治療があり、「補剤」は「気」や「血」を補いながら、全身状態を保つのに有用である。特に、参耆剤である補中益気湯、十全大補湯、人參養栄湯は、呼吸器疾患に対する有効性があると考えられ、COPD症例に対するそれぞれの有効性を免疫賦活効果から述べた報告^{1, 2)}や、また呼吸器感染症や癌疾患における症状、全身状態の回復に人參養栄湯が有効だった

報告がある³⁻⁷⁾。

では、ACOやCOPD症例に対して、どの「補剤」をどの「時期」に選択するかが問題となる。上記3剤では、補中益気湯は「気剤」、十全大補湯、人參養榮湯は「気血双補剤」であり、また人參養榮湯は十全大補湯よりも、五味子、遠志、陳皮など呼吸器系に作用する生薬が含まれるのが特徴である^{1, 2)}。この特性から考えると、より軽症のACO症例には補中益気湯、より全身状態が低下して呼吸器症状が強い症例には、人參養榮湯を選択するのが妥当と考えられる。

今回経験したACOの2症例は、当初、補中益気湯をベースに投与していたが、経過中、特に夏冬の天候の影響による全身状態の低下から呼吸症状が悪化しやすくなったため、補中益気湯を人參養榮湯に変更したところ、全身状態が安定するとともに、呼吸症状および呼吸機能も改善した。これは人參養榮湯が、呼吸器疾患に対する「補剤」として効果がより高いことを示唆している。

ACOやCOPD症例に対して、適切な西洋医学的治療を施行した上で、全身状態、呼吸状態の低下が強い症例に人參養榮湯を併用することは、呼吸不全の予防、呼吸機能の安定に、西洋医学的治療を補完する効果があると考えられる。

【参考文献】

- 1) 加藤士郎 ほか: 慢性閉塞性肺疾患における3大参養剤の臨床的有効性. 漢方医学 40: 172-176, 2016
- 2) 加藤士郎: 漢方補剤によるCOPDの2次感染予防. 漢方と免疫・アレルギー 20: 100-109, 2006
- 3) 妻夫木茂 ほか: 人參養榮湯の併用が有効であった慢性閉塞性肺疾患の1例. 漢方診療 12 (9): 4, 1993
- 4) 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
- 5) 稲垣 護: 人參養榮湯が有効であった肺非定型抗酸菌症の1症例. 現代東洋医学 (臨増) 15: 108-109, 1994
- 6) 引網宏彰 ほか: 発熱を繰り返す膿胸・癌性胸膜炎に人參養榮湯 (聖濟總録) が有効であった1例. 漢方の臨床 56: 129-135, 2009
- 7) 川邊正和 ほか: がん性胸膜炎による咳嗽に人參養榮湯が著効した1例. 漢方と診療 5 (4): 46, 2015

図2 一少量推移

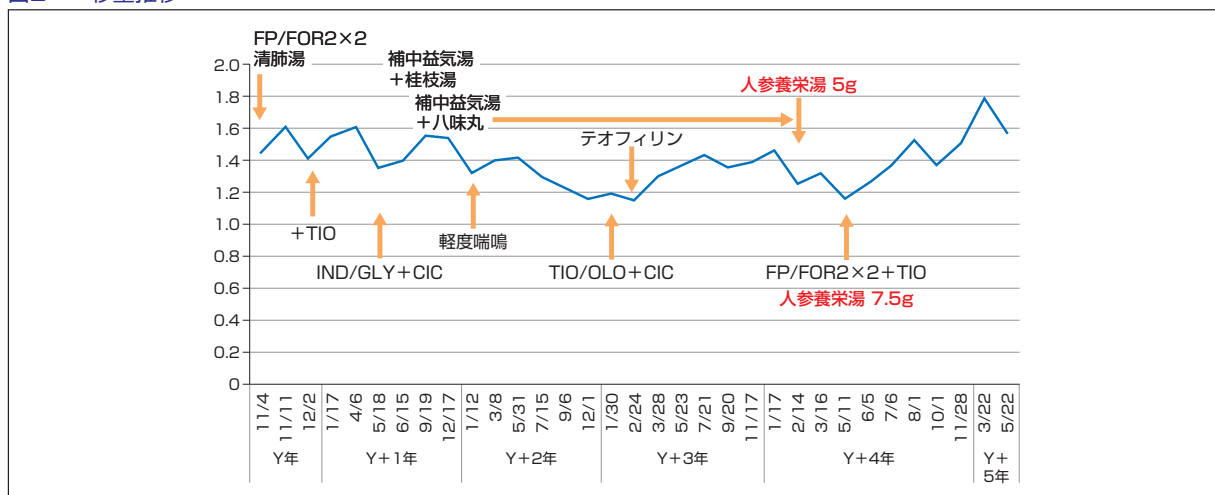
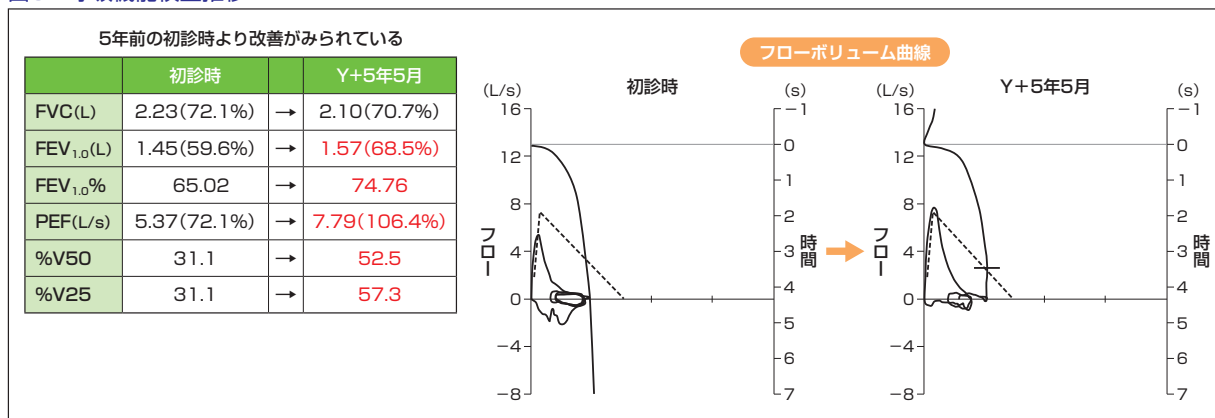


図3 呼吸機能検査推移



高齢者のリハビリテーションにおける 人參養榮湯の効果

室井メディカルオフィス（兵庫県）

香山 恭範、長谷川 貴之、尾崎 沙耶香、山内 美季、金澤 威夫、安井 祐司、高森 信岳

高齢者は加齢に伴い筋肉量が減少するが、特に下肢筋力の低下は将来の転倒リスクにもつながるため、リハビリテーションにおける重要な課題である。今回、人參養榮湯により食欲が改善し、握力だけでなく等尺性膝伸筋力、開眼片足立ちといった下肢筋力やバランス能力を維持できた。クラシエ人參養榮湯エキス細粒の投与は高齢者の生活自立を支援するために有用であると考えられる。

Keywords 人參養榮湯、リハビリテーション、食欲、筋力

はじめに

高齢者は加齢に伴い筋肉量が減少することが知られている。1989年、Rosenberg IHによりサルコペニアが提唱¹⁾され、その具体的な対策が急がれている。若林²⁾は高齢者のリハビリテーションにおいて運動に加えて栄養管理・介入が重要であるとし、リハビリテーション栄養の必要性を唱えている。サルコペニアを有する虚弱高齢者に対して、病後の体力低下、食欲不振、貧血に適応がある人參養榮湯の投与が有効であると報告³⁻⁵⁾されている。

今回、リハビリテーションに人參養榮湯を併用したところ、食欲だけでなく上肢・下肢筋力の向上がみられた症例を経験したので報告する。

方 法

2018年5月～2018年8月に当院通所リハビリを利用し、本研究の内容を十分理解し書面で同意を得たサルコペニアの疑いがある高齢者4例を対象とした。クラシエ人參養榮湯エキス細粒（7.5g/日）を投与し投与前、投与6ヵ月後の食欲不振（VAS）、身体機能（握力、等尺性膝伸筋力、開眼片足立ち）を調査した。統計解析はpaired t-testを用いた。

結 果

対象患者の背景は平均年齢 78.0 ± 5.5 歳、平均身長 152.6 ± 7.3 cm、平均体重 49.6 ± 7.3 kg、平均BMI 20.1 ± 2.8 であった。

食欲不振は4例中3例でみられたが、全例で改善した（図1）。握力（右） $16.4 \pm 3.7 \rightarrow 19.6 \pm 5.2$ (kg)、握力（左） $15.9 \pm 3.5 \rightarrow 19.9 \pm 7.1$ (kg)と有意 ($p < 0.05$) に向上し、等尺性膝伸筋力は $1.13 \pm 0.13 \rightarrow 1.42 \pm 0.18$ (Nm/kg)と有意 ($p < 0.05$) に増加した。また等尺性膝伸筋力（図2）、握力（図3）ともに投与した全ての対象患者において向上した。開眼片足立ちでは有意差はないものの、右脚 $7.73 \pm 5.4 \rightarrow 7.98 \pm 3.2$ (秒)、左脚 $7.73 \pm 4.2 \rightarrow 7.98 \pm 3.9$ (秒)と良値を示した (data not shown)。

図1 食欲不振の推移

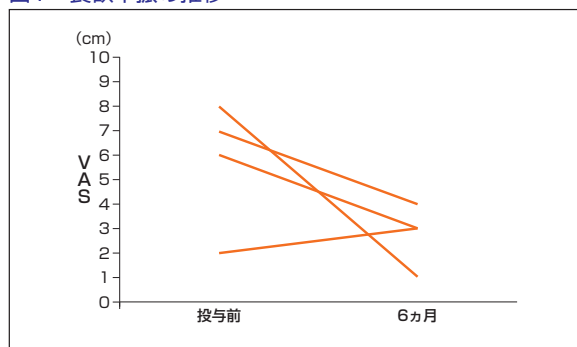
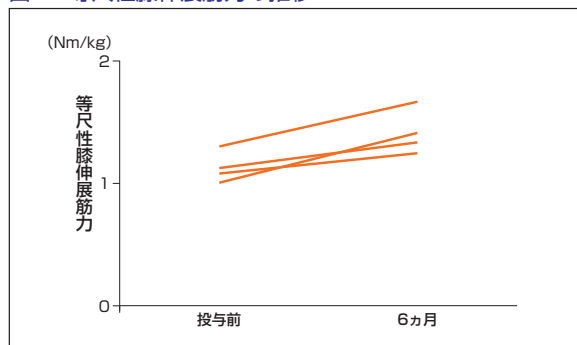


図2 等尺性膝伸筋力の推移



安全性

調査薬剤によると思われる有害事象は認められなかった。

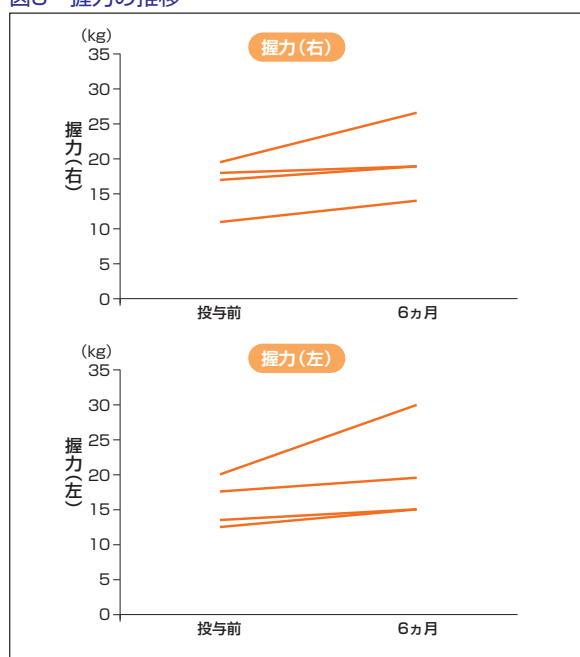
症例 82歳、女性

平成28年より膝痛が出現し、動作能力が低下し要介護認定を受ける。クラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日)を6ヵ月投与した結果、食欲不振(VAS)が8→1と著明な改善を示した。握力(右)18→19(kg)、(左)17.5→19.5(kg)、等尺性膝伸展筋力は1.3→1.67(Nm/kg)と改善を示した。

考察

通所リハビリテーション利用中のサルコペニアの疑いのある高齢者に対して、人参養栄湯を6ヵ月間投与したところ、食欲不振が改善した。また、握力や下肢筋力の指標である等尺性膝伸展筋力が有意に改善し、バランス能力の指標となる開眼片足立ちは維持された。下肢筋力に関して、人参養栄湯投与前は $1.13 \pm 0.13 \text{ Nm/kg}$ と起居動作自立のためのカットオフ値⁶⁾の 1.4 Nm/kg 以下であったが、投与後 $1.42 \pm 0.18 \text{ Nm/kg}$ と改善した。起居動作は高齢者のADL自立に重要な項目であり、本剤が高齢者のADLに作用することを示す重要な知見であると思われる。高齢者は下肢筋力の低下が著明であり^{7, 8)}、将来の転倒リスクが高

図3 握力の推移



まる⁶⁾ことから、リハビリテーションにおける下肢筋力の維持・向上は非常に重要である。

人参養栄湯の食欲及び握力に対する有用性は、先行研究^{3, 5)}と同様に良好な成果が得られた。人参養栄湯は食欲に関して、視床下部・摂食中枢に存在するグレリン応答性/非応答性のNPY/AgRPニューロンの活性化作用が報告されている⁹⁾。生薬として、白朮、茯苓、人参、陳皮には胃排他能促進作用¹⁰⁾、陳皮には食欲増進ホルモンであるグレリンの分泌促進作用¹¹⁾がある。

また、筋力に対しては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いった報告もある¹²⁾。

今回、人参養栄湯により食欲が改善し、握力、下肢筋力、バランス能力を維持できたことから、クラシエ人参養栄湯エキスは高齢者の生活自立を支援するために有用であると考えられた。

まとめ

リハビリテーション利用中の高齢者に対して、人参養栄湯を6ヵ月投与したところ、食欲不振の改善に伴い、握力、下肢筋力、バランス能力が維持された。高齢者の生活自立支援のために人参養栄湯が有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Rosenberg I: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. Am J Clin Nutr 50: 1231-1233, 1989
- 2) 若林秀隆: リハビリテーション栄養とサルコペニア. 外科と代謝・栄養 50: 43-49, 2016
- 3) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front. Nutr., 24 September 2018
- 4) 青山重雄: 骨格筋率低下を伴う体力低下に対する人参養栄湯の効果. phil漢方 70: 12-14, 2018
- 5) 漆原信夫: 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討. phil漢方 71: 18-20, 2018
- 6) 古名丈人 ほか: 理学療法ガイドライン第1版. 1008, 2011
- 7) 谷本芳美 ほか: 日本人筋肉量の加齢による特徴. 老年医学雑誌 47: 52-57, 2010
- 8) 香山恭範 ほか: 地域在住女性高齢者に対する3年間のパワーリハビリテーション実施が体格・身体機能に及ぼす効果. 日本自立支援介護学 10-1. 30-35, 2016
- 9) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin- responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-64, 2019
- 10) 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013
- 11) Takeda H, et al.: Rikkunshito, an Herabal Medicine, Suppresses Cisplatin-Induced Anorexia in Rats Via 5-HT2 Receptor. Antagonism Gastroenterology 134: 2004-2013, 2008
- 12) Ohsawa M, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. Front. Pharmacol., 30 November 2018

認知症の介護抵抗への漢方薬の使い分け

～赤い怒り(憤)・蒼い怒り(怒)・白い怒り(忿)・玄い怒り(怨)～

島原こころのクリニック(長崎県) 川口 哲

認知症の介護抵抗は、行動の基盤となる「情の歪み」を誘因としていることが多い。その歪みの原因に「怒り」がある。それを細分すると、閾値低下の「憤」、質的变化の「怒」、神経の機能不全による「忿」、過去の出来事の未消化による「怨」、その他に区別でき、それに応じて黄連解毒湯・抑肝散加陳皮半夏・人參養栄湯・桂枝加芍薬湯合四物湯(神田橋処方)を使い分けることで症状が改善することが多い。

Keywords 介護抵抗、憤・怒・忿・怨、黄連解毒湯、抑肝散加陳皮半夏、人參養栄湯、桂枝加芍薬湯合四物湯

はじめに

認知症患者は高齢化社会の進展とともに増加している。中核症状(認知機能障害)とBPSD(心理行動障害)に大別される認知症の症状に対し、中核症状には抗認知症薬が用いられるが、その効果は欧米で疑問視されている。また、BPSDには抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が用いられ有効であるとの報告もあるが^{1, 2)}、実臨床ではマニュアルに従って、「認知症であるから抗認知症薬と抑肝散類を処方すれば医師の仕事はおしまい」というわけにはいかない。介護現場で望まれるのは患者さんに応じた介護抵抗の改善薬である。

松田実先生は認知症患者の介護抵抗・BPSDの基盤には「情の歪み」があると指摘した。筆者はその数ある情の歪みのうち、四種類(憤・怒・忿・怨)を発見した(実際はそれ以外もあるようだ)。そして、それに応じて漢方薬を使い分けて効果を得ている。情の歪みの差異と漢方薬の使い分けを症例提示とともに披瀝する。

介護抵抗・BPSDの基盤～知・情・意の関係～

こころの構造を「知」、「情」、「意」の三作用の集合体とまとめる考え方が古くから存在する。知は一般的に使われている意味での「認知」、情は同じく「感情・情緒」、意は「意志」と考えられ、「情→知→意」の階層構造を成している³⁾。(図)すなわち、感情(情)が不安定になると認知機能(知)も崩れ、意志(意)が乱れ介護抵抗・BPSDを来たしてしまう。反対に、情が安定していれば知・意が安定し、介護抵抗が惹起しにくくなる。認知症治療では情の安定を図ることが重要である。室伏君士先生が唱えた「なじみの関係(痴呆老人の理解とケア 1985年)」は、今も肝要である。根幹の

「情」の歪みの原因に赤い怒り(憤)・蒼い怒り(怒)・白い怒り(忿)・玄い怒り(怨)(表)とそれ以外がある。

図 「知・情・意」の階層ピラミッド

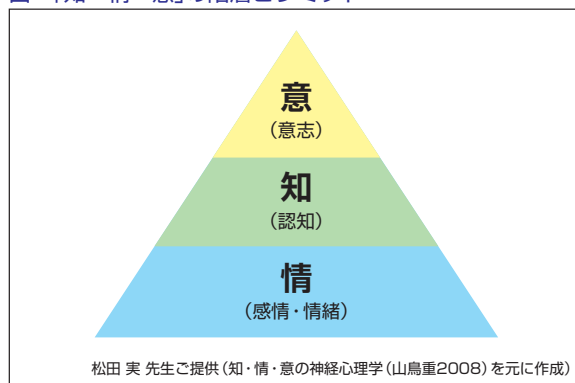


表 赤い怒り(憤)・蒼い怒り(怒)・白い怒り(忿)・玄い怒り(怨)

赤い怒り(憤)	怒りの理由は正当であり、「憤慨している」と言った方がいい。患者さんの容認閾値の低下で起きる(こんなことで怒るの!)。介護者の些細なミスを確認できずに介護抵抗をきたすタイプである。「憤」の理由は理解できるので、時には、介護者等が謝らないといけないこともある。
蒼い怒り(怒)	怒りの理由が誤解であり「怯えの裏返し」である。患者さんの認知機能の低下による混乱と不安でおきる(なぜ怒るの?)。介護を受けていても何をされているかわからなくなり、不安・焦燥感から介護抵抗を惹起する。「怒」の理由が他者には理解しにくい何となく共感できず、誤解を解く必要がある。
白い怒り(忿)	怒りの理由が妄想であるので訂正不能。患者さんの神経機能の衰えによる妄想的異常である(理解できない!)。「忿」の理由が妄想であるため、介護者は全く理解できず当惑する。状態がいい時もあるため、介護者は「わざととしているんじゃないか」と曲解することもある。
玄い怒り(怨)	怒りの理由が封印されていた過去の嫌悪体験の「いま・ここへの甦り」である。患者さんの記憶整理能力の障害(過去と現在の混同)によるフラッシュバック。過去の怨恨のため介護者に思い当たることはあるが、「何をいまさら!」と当惑する。

憤(赤い怒り)：黄連解毒湯

【年齢・性別】 92歳 女性 グループホーム入所中
身長137cm 体重37kg

【主 訴】 些細なことで怒り出す・待たされると大声を出す

【経 過】 X年11月6日、ホームのスタッフが、立ち話をしているだけで怒声を放つ等、些細なことで怒りだすので、介護者が疲弊するということで受診。診察時にも、待ち時間が長い(25分)と怒り出していた。怒鳴った後は「さっきはひどいことを言ったね」と謝るという情報もあった。顔はやや赤ら顔で舌苔が淡黄色だった。

【処 方】 黄連解毒湯 3錠を処方(常用量の6分の1)。翌日には職員に対しての粗暴な発言が治まっていた。再診の11月14日には、40分の待ち時間に対しても文句はなかった。

怒(蒼い怒り)：抑肝散加陳皮半夏

【年齢・性別】 77歳 女性 グループホーム入所中
身長142cm 体重41kg

【主 訴】 おむつ替えの時に、「何をするの!」と怒り出す

【経 過】 Y年10月6日、ホーム職員が介護のために、おむつを替えようとする、「何をするの!」と怒り出し、介護者の腕をつねる等の粗暴行為が続くということで受診。元々、神経質で、気位が高いということであった。アルツハイマー型認知症のために、介護に関して何をされているかわからない状態であった。顔は青白く、舌が白く、腹直筋の右側が緊張。

【処 方】 抑肝散加陳皮半夏 7.5gを処方。再診時の10月26日には抵抗が穏やかになったと介護者が述懐。

忿(白い怒り)：人參養榮湯

【年齢・性別】 86歳 女性 老健施設入所中 身長138cm 体重41kg

【主 訴】 変な人がここにいる・朝から喧嘩している声が聞こえる

【経 過】 Z-1年、自宅で「誰かが来ている」「誰かが泊まっている」と訴えていたが放置。同年11月、身体疾患のために病院に入院。その後、転倒が目立つようになった。Z年6月20日、「この施設に変な人がいる」「朝から喧嘩の声が

する」等のため、帰宅願望が強くなり介護困難で受診。レビー小体型認知症と診断。

【処 方】 人參養榮湯 7.5gを処方。その後、1週間後の再診時には「変な人が来なくなった」と症状は治まった。

怨(玄い怒り)：桂枝加芍薬湯合四物湯(神田橋処方)

【年齢・性別】 81歳 女性 在宅 身長148cm 体重47kg

【主 訴】 夫が浮気をしている・浮気相手に患者のバッグやネックレスを夫が渡している

【経 過】 W-1年11月、夫(83歳)が浮気して、患者のものを浮気相手に貢いでいると長男に電話していたが放置。W年11月12日、夫婦喧嘩が絶えないことで受診。夫は若いころには浮気をしたことはあるが、現在はしていない。患者に軽度の認知機能の障害とパーキンソン症状、抑うつ気分があり、レビー小体型認知症と診断。

【処 方】 桂枝加芍薬湯 3錠、四物湯 3錠を処方(常用量の6分の1・神田橋処方)。2週間後の再診時には、「浮気の事で主人を責めることは、もう言いません。喧嘩になりますから。主人も別れたんじゃないんですか、85歳の爺さんを相手にする人もいないでしょう。過去は変えられないけど、過去は過去でいいんです。いずれ、笑い話になるでしょう。」と症状は落ち着いた。

結 語

介護抵抗を来す情の歪みに対して、漢方処方を適切に選択することで、抗精神病薬等の使用を最小限に減らし、より安全な治療が可能となると考えられる。但し、介護抵抗を来す情の歪みは他にもあるようで、これからも検討が必要である。

本症例で使用した漢方製剤は全てクラシエ製品を使用した。

【参考文献】

- 1) 原敬二郎: 老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. 日本東洋医学雑誌 35: 49-54, 1984
- 2) 宮澤仁朗: アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床的検討. 精神科: 14: 535-542, 2009
- 3) 山島 重: 知・情・意の神経心理学. 青灯社(株): p25, 201-202, 2008

抑肝散加陳皮半夏とメマンチン塩酸塩を併用し BPSDに改善がみられた2症例

医療法人 ラポール会 田辺脳神経外科病院 脳神経内科 部長（大阪府） 大西 静生

認知症患者の呈する様々な行動・心理症状（BPSD）は、家族や介護者に多大な負担を生じさせる。抑肝散加陳皮半夏は易怒、神経過敏、イライラ感に用いられており、BPSDの治療にドネペジル塩酸塩と併用されることも多い。今回、メマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏の併用によりBPSDに改善が認められ、両薬剤は有用性を高めあう組み合わせであると考えられた。

Keywords BPSD、抑肝散加陳皮半夏、メマンチン塩酸塩

はじめに

認知症患者の呈する様々な行動・心理症状（BPSD）は、家族や介護者に多大な負担を生じさせる。認知症の中核症状である記憶障害や見当識障害には抗認知症薬が頻用されているが、副作用により治療継続が困難な場合もある¹⁾。また、BPSDである不安、抑うつ、幻覚、妄想、徘徊、興奮、暴力、暴言などに対しては抗認知症薬のほか、睡眠薬、抗うつ薬が使用されている¹⁾。近年は漢方薬による治療も注目されており、陽性症状に対しては抑肝散・抑肝散加陳皮半夏、陰性症状に対しては人參養榮湯が有用であるとされている²⁾。

今回、メマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏を併用することにより、Behave-ADのスコアに改善がみられた2症例を経験したので報告する。

症例 1 91歳、男性

【既往歴】 大腸癌（X-21年）、慢性硬膜下血腫（X-4年）

【経過】 中等度のアルツハイマー型認知症の治療として、X年10月よりメマンチン塩酸塩 5mg/日、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日を服用開始した。他にウルソデオキシコール酸錠、ガランタミン臭化水素酸塩錠、ナフトピジル錠、酪酸菌製剤錠、酸化マグネシウム錠を使用している。過去にBPSDの治療は行っていない。8週後に服用開始時と比べてBehave-ADが6から3へ低下し、MMSEは15から13へ低下した。

Behave-ADの下位項目については、下記の通り改善がみられた。

- 妄想概念 1から0へ、1段階改善
- 行動障害 1から0へ、1段階改善
- 攻撃性 4から3へ、1段階改善
- 介護負担の軽減 2から1へ、1段階改善

症例 2 86歳、女性

【既往歴】 肺がん（不詳）、脳梗塞（X-16年）

【経過】 X年2月末よりBPSDあり。中等度のアルツハイマー型認知症の治療として、X年3月よりメマンチン塩酸塩 5mg/日、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 7.5g/日にて服用開始した。メマンチン塩酸塩を7日間ごとに5mgずつ20mgまで増量し、メマンチン塩酸塩 20mgで継続。他にセンナエキス糖衣錠、アジルサルタン/アムロジピンベシル酸塩配合錠HD、クロピドグレル硫酸塩錠、プラバスタチンナトリウム錠、ファモチジン錠、ゾルピデム酒石酸塩錠を使用している。

8週後に服用開始時と比べてBehave-ADが5から4へ低下し、MMSEは22から20へ低下した。

Behave-ADの下位項目については、下記の通り変化がみられた。

- 攻撃性 2から0へ、2段階改善
- 不安恐怖 1から2へ、1段階悪化

安全性

調査薬剤によると思われる副作用は認められなかった。

考 察

漢方薬の抑肝散や抑肝散加陳皮半夏は易怒、神経過敏、イライラ感に用いられており、BPSDの治療に有用であったとする報告が多数ある³⁻⁶⁾。標準治療として用いられるドネペジル塩酸塩との併用によりBPSDだけでなく消化器症状も改善したという報告⁵⁾があるものの、メマンチン塩酸塩との併用についての報告⁶⁾は少ない。

今回、メマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏を併用しBPSDに対して有用であった2症例について報告した。Behave-ADのスコアでは妄想概念、行動障害、攻撃性の改善および介護負担の軽減がみられた。特に2症例とも攻撃性に改善がみられており、このうち1例では症状が消失した。調査期間中、本剤に起因すると思われる副作用はみられなかった。

メマンチン塩酸塩はBPSDの治療において他の薬剤からの切り替えの選択肢である。使用方法は少量から開始して、必要に応じて維持量まで段階的に増量していくとされている。効果が現われるまでに通常4週間程度必要である⁷⁾。症例1においてはメマンチン塩酸塩を最少量である5mgでコントロールできていた。作用機序に注目すると、メマンチン塩酸塩はグルタミン酸の主要な受容体であるNMDA受容体の阻害作用をもつ⁷⁾。抑肝散加陳皮半夏はグルタミン酸の放出抑制作用やグルタミン酸のアストロサイトへの取り込み促進作用⁸⁾をもつため両剤を併用することで、相互に効果を高めあい、メマンチン塩酸塩の用量を増やさずに継続できる可能性がある。メマンチン塩酸塩の主な副作用としては、頭痛、ふらつき、めまいがあり、漸増時に発現しやすい⁷⁾。症例2においてはスムーズに増量ができ、抑肝散加陳皮半夏を併用することは、結果的に副作用の軽減につながることも考えられる。薬物動態としても基礎実験においてメマンチン塩酸塩と抑肝散は相互作用の恐れはほぼない⁹⁾とされており、メマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏は理想的な組み合わせであるといえる。

今回の症例においては幻覚や日内リズム障害の訴えはなかったが、メマンチン塩酸塩ではどちらも改善されなかったとの報告⁵⁾がある。抑肝散加陳皮半夏は基礎実験における幻覚への有用性¹⁰⁾が示されており、臨床報告でも日内

リズム障害のスコアが投与4週後に有意に低下した⁵⁾。本研究では抗幻覚作用¹⁰⁾のある白朮配合の抑肝散加陳皮半夏を使用しており、幻覚症状に対して有用である可能性がある。BPSDの様々な症状に対しメマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏を併用する意義があると考えられる。

まとめ

メマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏を併用しBPSDに改善が認められた。併用することでメマンチン塩酸塩を良好にコントロールでき、副作用もみられなかった。メマンチン塩酸塩と抑肝散加陳皮半夏の組み合わせは有用性を高めあう組み合わせであると考えられた。

【参考文献】

- 1) 木原武士: アルツハイマー型認知症の治療薬について. 洛和会病院医学雑誌 23: 13-21, 2012
- 2) 岡原一徳: BPSDに対する抑肝散と人参養栄湯. 漢方医学 41: 30-33, 2017
- 3) Iwasaki K, et al.: A Randomized, Observer-Blind, Controlled Trial of the Traditional Chinese Medicine Yi-Gan-San for Improvement of Behavioral and Psychological Symptoms and Activities of Daily Living in Dementia Patients. J Clin Psychiatry 66: 248-252, 2005
- 4) 馬込 敦: 認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の効果—東洋医学的観点も加えて—, 精神科 18: 108-114, 2011
- 5) 宮澤仁朗: アルツハイマー型認知症に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床的検討. 精神科 14: 535-542, 2009
- 6) 眞鍋雄太: 認知症の行動・心理症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性の検討. 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016
- 7) 医薬品インタビューフォーム メマリー錠 第15版
- 8) 村山千明 ほか: 認知症周辺症状に対する抑肝散加陳皮半夏の有効性解明に向けて—白朮の抗幻覚作用について—, phil漢方 52: 43-45, 2015
- 9) 遠藤英俊: BPSD治療における抑肝散とメマンチンのメカニズム. 漢方医学 36: 101-106, 2012
- 10) Matsumoto T, et al.: Basic Study of Drug-Drug interaction between Memantine and the Traditional Japanese Kampo Medicine Yokukansan. Molecules 24: E115, 2019

健康長寿と人参養栄湯

エビデンスに基づくフレイル対策

福岡
会場

2019年8月24日(土) 14:00~17:30

ホテル日航福岡 本館3F「都久志の間」

東京
会場

2019年9月 7日(土) 14:00~17:30

東京マリオットホテル B1F「ボールルームノース」

第3回フレイル漢方薬理研究会学術集会(共催 フレイル漢方薬理研究会/クラシエ薬品株式会社)が本年は福岡と東京で開催された。

今回は、「エビデンスに基づくフレイル対策」をテーマに、基調講演(基礎3演題、臨床2演題)および特別講演2演題が講演された。両会場ともに週末の午後の開催であったが、参加者は併せて800人を超える盛況であり、各講演に対し活発な討論が繰り広げられた。

とくに今回は、オーストラリアからGarvan Institute of Medical Research のHerbert Herzog教授が招かれ、人参養栄湯のNPYシステムを介した作用に関する研究の成果が紹介された。フレイルはわが国だけでなく世界的にも大きな問題となっているだけに、海外でも人参養栄湯のフレイルに及ぼす影響が検討されていることに多くの関心が寄せられ、予定時間を超過するほどの活発な質疑応答が行われた。

臨床のエビデンスについては、基調講演4で脳卒中高齢者の転倒に及ぼす人参養栄湯の影響についてretrospectiveに検討された結果が報告され、人参養栄湯がフレイルを改善することで転倒リスクを軽減する可能性が示唆された。本研究の詳細については、本誌p.16~19にて紹介する。

基調講演5では、COPD患者のフレイルに対する人参養栄湯の効果を検討された結果が報告され、その有用性が示唆された。本研究の内容は、近く本誌にてインタビューによる解説記事を掲載する予定である。

第4回フレイル漢方薬理研究会学術集会は、2020年に東京と神戸の2会場で開催される予定である。

高齢化の進展に伴い、フレイルが医療現場だけでなく社会的にも大きな問題となっている。本研究会では、人参養栄湯のフレイルに対する基礎的な検討、臨床的な有用性の検討が進んでおり、今後報告される研究成果から目が離せない。

PROGRAM

開会挨拶

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 乾 明夫 先生

基調講演

フレイルに対する人參養栄湯の作用機序と臨床応用

1

(福岡会場)

人參養栄湯による 免疫亢進の機序としての MDSC分化抑制

東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室
磯濱 洋一郎 先生



1

(東京会場)

クロトーマウスの 老化表現型に対する 人參養栄湯の影響

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所
高橋 隆二 先生



2

人參養栄湯による食欲 中枢活性化と摂食・体重 低下の改善

関西電力医学研究所
統合生理学センター
矢田 俊彦 先生



3

がんに見られる痩せに 対する人參養栄湯の影響

名古屋市立大学大学院薬学研究科
神経薬理学分野
大澤 匡弘 先生



4

高齢者の転倒に及ぼす 人參養栄湯の影響

医療法人社団 健育会 湘南慶友病院
寺山 靖夫 先生



5

COPD患者のフレイルに 対する人參養栄湯の 臨床応用と考察

昭和大学医学部内科学講座
呼吸器・アレルギー内科学部門
相良 博典 先生



特別講演

I

Healthy Aging-Ninjin'yoeito and its interaction with NPY system

Garvan Institute of Medical Research
prof. Herbert Herzog



II

がん緩和医療と 人參養栄湯

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
漢方薬理学講座
乾 明夫 先生



閉会挨拶

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 乾 明夫 先生

(企画・取材 株式会社メディカルパブリッシャー)

マウスの卵巢周期異常に
対する柴苓湯の効果

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 道原 成和、韓 立坤



はじめに

「不妊」とは、妊娠を望む健康な男女が避妊をしないで性交をしているにもかかわらず、一定期間妊娠しないものをいう。近年、日本産科婦人科学会では、この「一定期間」について日本の社会情勢を考慮し、2年¹⁾から1年に変更した。現在、日本では不妊に悩む夫婦は増え続け5.5組に1組が不妊治療を行っていると言われている²⁾。その原因は男性側と女性側それぞれにあるが、前者では、造精機能障害、精路通過障害、副性器障害、男性性機能障害等があげられる。後者では主に卵管疎通性障害と排卵障害の二つがあげられる³⁾。中でも、女性不妊のうち最も多いのが排卵障害である。排卵障害の原因は様々だが、ストレスによる性周期の乱れはその一つと考えられる。生体は、ストレスを受けると、生体の交感神経活動が高まり、視床下部の働きを介して副腎皮質ホルモンの分泌が増加することで、子宮内膜症だけでなく、排卵障害や月経異常など様々な機能障害が引き起こされる。

臨床では当帰芍薬散や桂枝茯苓丸、加味逍遙散、温経湯などの子宮や全身の血液循環改善作用をもつ方剤がよく用いられ、その有効性が多数報告されている⁴⁾。疏肝解鬱作用や利水作用をもつとされている方剤である柴苓湯は月経不順や排卵障害に有効であることが知られている⁵⁻¹¹⁾。しかしながら、排卵障害における柴苓湯の薬理的検討はほとんど報告されていないのが現状である。

そこで今回、強制運動ストレス負荷により卵巢周期の異常を呈したマウスを用いて柴苓湯の効果を検討した。

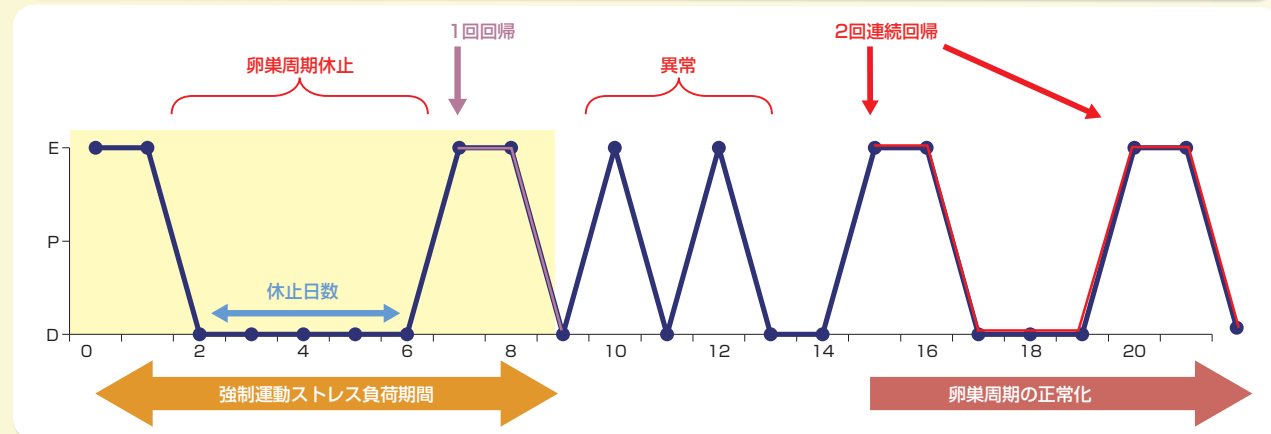
試験方法と結果

【試験 1】

マウスの卵巢周期は4～5日で、発情前期(Proestrus: P)、発情期(Estrus: E)、発情後期(Metestrus: M)、発情休止期(Diestrus: D)の四期が順に繰り返される。通常、発情前期にエストロゲンの血中濃度が増加し、その後下垂体より排卵を誘発する卵胞刺激ホルモン(LH)の大量分泌が見られ(LHサージ状分泌)、成熟卵胞の排卵を促す。本試験では強制運動ストレス負荷により崩壊した卵巢周期の正常化までの日数および強制運動ストレス負荷直後D期日数を評価した。なお、強制運動ストレスを負荷してから卵巢周期が2回連続して回復したものを卵巢周期の回復とみなし、卵巢周期の正常化とした(図1)。

【方法】 予めスメア法(午前9:00-10:00間に実施)により判定した卵巢周期の正常なマウス(ICR系雌性、9週齢)を無作為にコントロール群(0.5% CMC-Na溶液)、柴苓湯投与群(500、1000mg/kg)の3群に分けた(各群n=10)。経口投与1時間後から各群のマウスにベルト式強制走行装置(ブレインサイエンス・イデア)を用いた強制運動(速度17m/min, 60分間)を10日間連日負荷した。経口投与は強制運動開始日から12日間行った。また、参考デー

図1 卵巢周期の定義とその判定



タとして強制運動ストレスを負荷していない群を正常群 (n=10) とした。

【結果】 強制運動ストレス負荷により、卵巢周期の異常または休止が確認された。卵巢周期の正常化までの日数はコントロール群の 16.2 ± 2.0 日に対し、柴苓湯投与群において早期回復 (500mg/kg: 10.1 ± 2.2 日; 1000mg/kg: 11.1 ± 2.1 日) が認められた。ストレス負荷直後のD期の日数はコントロール群の延長 (4.6 ± 0.6 日) に対し、柴苓湯投与群において有意な短縮 (500mg/kg: 2.6 ± 0.3 日; 1000mg/kg: 2.0 ± 0.3 日) が認められた。柴苓湯は強制運動ストレスによって誘起される異常な卵巢周期を回復させ、特に休止期の延長を有意に短縮させた (図2)。

【試験 2】

柴苓湯に配合される生薬の白朮は“安胎”作用があるといわれ、不妊症治療には白朮含有処方の効果が高い可能性が示唆されている¹²⁾。そこで、本モデルを用いて白朮の有効性を検討した。

【方法】 実験1と同様にスメア法により判定した卵巢周期の正常なマウスを無作為にコントロール群 (0.5% CMC-Na溶液)、白朮エキス投与群 (用量100, 500mg/kg) の3群に分けた (各群n=10)。方法は実験1と同様に行った。また、参考データとして強制運動ストレスを負荷していない群を正常群 (n=8) とした。

【結果】 強制運動ストレス負荷により、卵巢周期の異常または休止が確認された。卵巢周期の正常化までの日数はコントロールの 14.5 ± 2.4 日に対し、白朮エキス投与群において低下するものの (100mg/kg: 12.0 ± 2.4 日; 500mg/kg: 11.9 ± 2.2 日) 有意ではなかった。ストレス負荷直後のD期の日数はコントロール群の延長 (4.6 ± 0.7 日) に対し、白朮エキス投与群において有意な短縮 (100mg/kg: 3.8 ± 0.9 日; 500mg/kg: 2.5 ± 0.2 日) が認められた。白朮は強制運動ストレスによる卵巢周期休止期の延長を有意に短縮させた (図3)。

図2 柴苓湯の卵巢周期に対する作用

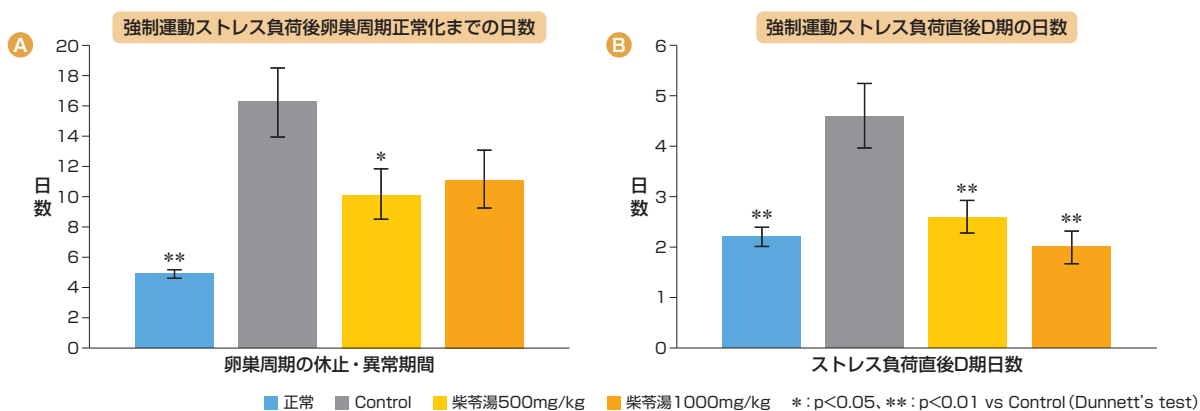
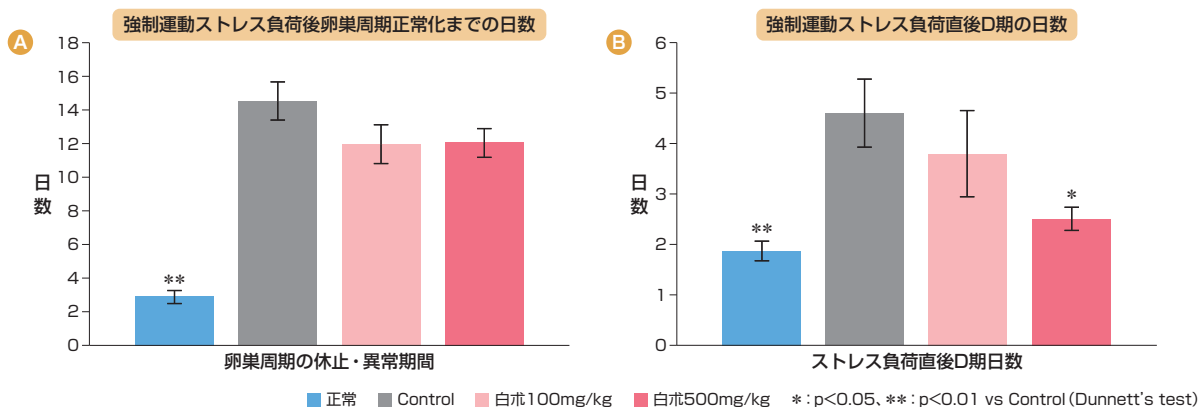


図3 白朮の卵巢周期に対する作用



考 察

柴苓湯は『世医得効方』に記載され、小柴胡湯(柴胡、半夏、大棗、黄芩、人參、甘草、生姜)に五苓散(沢瀉、猪苓、茯苓、桂皮、白朮)を加えたもの¹³⁾であり、肝鬱気滯や水滯に効果が高いといわれる方剤である。そこで本研究では、ストレス負荷により卵巣周期の異常を呈した排卵障害モデルマウスを作製し、柴苓湯の排卵障害の改善効果を検証した。また、柴苓湯には白朮柴苓湯と蒼朮柴苓湯があるが、白朮の安胎効果を期待して産婦人科では白朮柴苓湯における報告が多数なされている¹⁴⁻¹⁷⁾。排卵障害においても白朮柴苓湯の報告がなされているため、卵巣周期の異常に対する白朮の効果も併せて検討した。

本モデルは先行報告よりストレスによる視床下部のLH-RH分泌の低下を起因とするLHサージ状分泌の阻害によって誘起される第1度無月経と類似したモデルと考えられる¹⁸⁾。今回の検討では、ストレス負荷下でマウスの発情休止期の延長が認められ、柴苓湯投与群ではその有意な短縮が認められた。これより、柴苓湯は発情休止期から発情期への卵巣周期の移行を補助し、卵巣周期の回復を促したと考えられる。さらに、白朮エキス投与群も柴苓湯投与群と同様に休止日数の有意な短縮が認められ、卵巣周期回復への寄与が示唆された。しかし、卵巣周期正常化までの日数は柴苓湯の方の効果が高く、柴苓湯における卵巣周期の回復作用は白朮だけでなく他の生薬も関与すると考えられる。発情休止期から発情期への卵巣周期の移行はゴナドトロピン、エストラジオール、LHサージ状分泌と様々な因子が関与する。これらの因子においては今後の検討課題としたい。

また、過剰な運動は酸化ストレスを誘発し¹⁹⁾、性周期を乱して排卵障害の原因となる可能性がある²⁰⁾。柴苓湯や白朮には抗酸化作用が報告されており、柴苓湯²¹⁾や白朮²²⁾の排卵障害正常化のメカニズムとしてその抗酸化作用が寄与していることが考えられる。この点に関しても今後検討していきたい。

【参考文献】

- 1) 村尾鮎子: 不妊症女性の不妊ストレスが抑うつに及ぼす影響—夫婦関係と精神的回復力の視点から—, 帝京大学心理学紀要 16: 29-43, 2012
- 2) 国立社会保障・人口問題研究所「2015 年社会保障・人口問題基本調査(結婚と出産に関する全国調査)」現代日本の結婚と出産 pp47
- 3) 林谷啓美 ほか: 不妊治療を受ける夫婦の抱える問題と支援のあり方, 川崎医療福祉学会誌 19: 13-23, 2009
- 4) 戸出健彦: 不妊症における漢方療法, 日産婦誌 52: N81-84, 2000
- 5) 酒井 淳 ほか: 多嚢胞性卵巣症候群に対する柴苓湯の有用性に関する検討, 臨産 54: 1330-1333, 2000
- 6) 中山 毅: クロミフェン無効な多くの卵性卵巣症候群に対し、柴苓湯の併用療法が奏効した6症例の検討, 日東医誌 66, 83-88, 2015
- 7) 中山 毅: 月経不順や排卵障害に対する柴苓湯の効果, phil漢方 25: 14-15, 2009
- 8) 中山 毅: 柴苓湯による不妊症治療への可能性, Prog. Med., 30: 1193-1198, 2010
- 9) Okamoto M, et al.: Effect of Saireitou on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome, Reprod Med Biol 9: 191-195, 2010
- 10) 中山 毅: 機能性不妊症に対する、“柴苓湯”の有効性について—“当帰芍薬散”との比較検討をもとに—, 産婦人科漢方研究のあゆみ 29: 93-96, 2012
- 11) 森山俊武: 柴苓湯を併用することにより妊娠し得た4症例, phil漢方 48: 3-5, 2014
- 12) 柳堀 厚 ほか: 蒼朮、白朮を含む方剤の違い: 交差試験から見た結果, 漢方と最新治療 22: 181-183, 2013
- 13) 伊藤 良 ほか: 中医処方解説, 神戸中医学研究会 編著, 第1版: p235, 医歯薬出版株式会社 東京, 1996
- 14) Kano T, et al.: Differences in Individual Efficacy of Two Sairei-to Preparations (Soyjuto-Sairei-to and Byakujyuto-Sairei-to) on Recurrent Spontaneous Abortions of Autoimmune Etiologies Evaluated by Antinuclear Antibody and Anticardiolipin Antibody Titers, Am J Chin Med., 38: 27-36, 2010
- 15) 西 修: 不育症に対する柴苓湯の使用経験, phil漢方 55: 18-19, 2015
- 16) 小堀 清: 自己免疫異常を有する着床障害に対する柴苓湯の有効性, phil漢方 60: 28-30, 2016
- 17) 多久島康司 ほか: 妊娠に伴う下肢浮腫と上部消化器症状に対する柴苓湯の有用性について—蒼朮製剤と白朮製剤の比較検討—, 医学と薬学 64: 709-715, 2010
- 18) 寺脇 潔 ほか: 性周期異常モデルに対する温経湯の効果, 日本東洋心身医学研究 16: 5-9, 2001
- 19) 林田はるみ ほか: 月経周期と持久性運動による唾液の酸化ストレス指標の変動, 日本補完代替医療学雑誌 7: 125-128, 2010
- 20) 杉野法広: 1) 生殖機能調節における活性酸素の役割, 日産婦誌 60: N-245-N-251, 2008
- 21) 小野孝彦: 腎臓内科領域の漢方治療, 日東医誌 64: 10-15, 2013
- 22) Ma Qinghua, et al.: Zhongguo Laonianxue Zazhi. 26: 1658-1660, 2006

人參養栄湯を使いこなす ④

じつは高齢者のフレイルには 八味丸(八味地黄丸)のほうが 適切ではないのか？



入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

漢方をかじったことのある人ならば、「老化には八味丸(八味地黄丸)」という“常識”が脳裏に浮かぶだろう(以下「八味丸」で通す)。

あの徳川家康(1543~1615年)は満73歳で病没したそうだが、現在でいえば100歳を超える長寿だったともいわれている。しかも戦国の世に生き、生きるか死ぬかという生半可でないストレスにほぼ一生晒されていたのだから、歴史のいたずらがなかったならばもっと長生きしていたのかもしれない。

その家康は、当時でおそらく国内最高レベルの薬の知識を持っており、戦場でさえも自ら薬の調合などをやって服用していたらしい。彼は八味丸をベースに補腎薬を数種類(杜仲、牛膝、肉蓯蓉、巴戟天、菟絲子、海狗腎など)加えて作られた「無比山薬丸(無比山薬円)」を常用していたといわれる。これが「丈夫で長生き」の秘訣だったのかもしれない。

なんだ、それなら高齢者には人參養栄湯なんかよりも八味丸のほうがいいんじゃないか！といわれても仕方がないが、そこはそれ、人參養栄湯の“居場所”はちゃんとあるのだ。

両者の構成生薬を表にしてみると次のようになる。

処方	配合生薬 (g, 1日相当量)	主な効能
人參養栄湯	当帰4・芍薬2・地黄4・茯苓4・白朮4・人參3・黄耆1.5・甘草1・桂皮2.5・陳皮2・五味子1・遠志2	補血・補気・祛瘀・安神
八味丸	地黄8・牡丹皮3・山茱萸4・山薬4・沢瀉3・茯苓3・桂皮1・附子(炮附子)1	補腎陰・補肝・補腎・利水・補陽

注意すべき点は、人參養栄湯は煎じ薬であり、エキス製剤はこれをさらに加工して作成したものであるのに対し、八味丸は附子を除いては生(非加熱)の生薬を用いている点である。生のほうが揮発成分などをそのまま備えており、これを蜂蜜で固めてある。

人參養栄湯と八味丸の作用を比較すると、次のようになるだろう。

- ① 補血作用、補気作用は人參養栄湯のほうが強い
- ② 水毒改善(利水)作用は八味丸のほうが強い
- ③ 気道への作用・痰を除く作用は人參養栄湯のほうが強い
- ④ 温める作用は八味丸のほうが強い
- ⑤ 抗老化作用は八味丸のほうが強い

といえるだろう。

何といても、八味丸の「地黄8g」は強力である。地黄は補腎の生薬である。腎という臓の作用が成長・発育・生殖・抗老化である以上、ここにパンチの効いた地黄が多量に作用すればどうなるかは、家康の例を思い出せばよいだろう。ちなみに、八味丸は「腎気丸」「八味腎気丸」とも呼ばれている。八味丸がいかに腎に重きを置いた処方かが、名前からもわかるだろう。

まとめると、高齢者を対象とするならば、人參養栄湯はフレイルの改善に良い処方、八味丸は老化そのものに抗う処方、ということになるだろう。後者が若年者にも幅広く使われるのは、補腎の概念が理解できれば難しいことではないだろう。

(完)

漢方
BREAK

プラセンタ療法が持つ可能性

吉祥寺中医クリニック/日本東方医学会 会長/日本胎盤臨床医学会 理事長 (東京都)
長瀬 眞彦

プラセンタ療法とは、胎盤を治療に使用する療法を意味する。1930年代に開発され、長年にわたり臨床で用いられており、肝疾患、婦人科疾患、アレルギー性疾患などに対する多様な疾患への有効例が報告されている¹⁾。今回、プラセンタ療法についての総説を述べる。

キーワード プラセンタ療法、ヒト胎盤抽出物由来製剤、メルスモン[®]、ラエンネック[®]、プラセンタサプリメント

現在、日本で行われているプラセンタ療法に、プラセンタ注射製剤とプラセンタサプリメントの2種類がある。プラセンタ注射製剤にはヒト胎盤が用いられ、厚生労働省が認可した特定生物由来製剤であり、処方箋医薬品である。一方プラセンタサプリメントにはブタやウマの胎盤が用いられ、健康食品に分類されている。その他に、現時点で施行している施設は限られるが、加熱滅菌処理したヒト胎盤を皮下に埋め込む「胎盤埋没療法」がある^{2, 3)}。東洋医学では、ヒト胎盤は古くから生薬として用いられており、明時代の「本草綱目」に「人胞(じんぼう)」の名で収載されている⁴⁾。他に様々な名称があったが、中でも「紫河車(しかしゃ)」が一般的な呼称となり現在に至っている。紫河車の生薬としての薬効は、補腎益精、益気養血であり、不妊症、陽萎、遺精、腎虚の腰部倦怠や耳鳴り、また肺腎陰虚の咳嗽・喘息、などに使用されてきた⁵⁾。紫河車を構成生薬として含む方剤としては河車大造

丸がよく知られている⁶⁾。

ヒト胎盤抽出物由来製剤であるプラセンタ注射には、メルスモン[®]とラエンネック[®]の2種類がある。メルスモン[®]とラエンネック[®]は、それぞれ1959年と1974年に厚生労働省に認可され、前者は更年期障害及び乳汁分泌不全に^{7, 8)}、後者は慢性肝疾患における肝機能の改善に保険適用がある⁹⁾。厚生労働省が認可している投与方法は、メルスモン[®]が皮下注射、ラエンネック[®]が皮下または筋肉注射のみである。プラセンタ注射に関

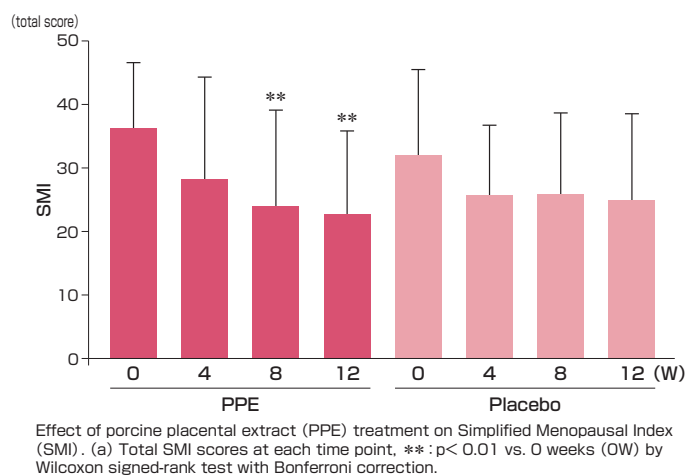


図 SMIスコア

しては長年の臨床経験によって、上記疾患以外にも様々な効果が確認されている。アトピー性皮膚炎に対する有効性^{3, 10)}、慢性疲労症候群に対する効果¹¹⁾、高齢女性の心身の不調改善効果¹²⁾、骨盤内炎症性疾患に対する効果¹³⁾、非アルコール性脂肪性肝炎に対する効果などである¹⁴⁾。また、経穴に注射することによって、変形性膝関節症の疼痛軽減効果¹⁵⁾、複合性局所疼痛症候群の症状軽減効果も報告されている¹⁶⁾。プラセンタサプリメントでは、われわれ日本胎盤臨床医学会が、多施設共同で行ったRCTがある。SMIスコア(簡略更年期指数)50以下である比較的軽微な更年期症状を持つ女性が、1日300mgのブタプラセンタサプリメントを摂取したところ、プラセボ群と比して、摂取開始12週後には有意にSMIスコアが改善した¹⁷⁾(図)。プラセンタ注射が疾患治療に用いられる一方、プラセンタサプリメントは美容皮膚領域でも用いられており、ボンプラセンタ®を8週間摂取し、肌の状態などを検討したところ、「毛穴の目立ち、毛穴の黒くすみ、顔色が悪い、敏感肌」でスコアの有意な低下がみられたという報告もある¹⁸⁾。プラセンタ療法の作用機序であるが、プラセンタ注射製剤では、抗炎症作用、抗酸化作用、肝細胞再生作用が報告されており¹⁹⁻²¹⁾、サプリメントでも抗炎症作用があることが報告されている²²⁾。また、ブタプラセンタエキスに含まれるエタノールアミンの存在が作用発現に重要であるという報告もある²³⁾。しかしながらプラセンタエキスは、現時点ではまだ同定できていないものも含め、多種類のペプチドや遊離アミノ酸を含んでおり、これらの多様な成分が体内に取り込まれた時の体内での反応によって効果が発現している可能性も否定できない¹⁷⁾。さらなる研究が待たれるところである。

【参考文献】

- 1) 日本胎盤臨床医学会 研究要覧 20-21, 11-18, 2017
- 2) 東方医学 20(3): 31-38, 2004
- 3) Bella Pelle 4(3): 170-174, 2019
- 4) 国訳 本草綱目 春陽堂書店 537-544, 1979
- 5) 三浦於亮: 実践漢薬学 東洋学術出版社, 第1版: 350, 2011
- 6) 神戸中医学研究会 編著 中医臨床のための方剤学 医歯薬出版株式会社, 第1版: 263, 1992
- 7) 唐沢陽介 ほか: 薬理と治療 9: 299-308, 1981
- 8) 唐沢陽介 ほか: 基礎と臨床 15: 661-670, 1981
- 9) 上田英雄 ほか: 肝臓 15, 162, 1974
- 10) Elisyutina OG, et al.: The first experience of Human placental extract in atopic dermatitis in Russia. Russian Allergy Journal 1: 97-104, 2010
- 11) Park SB, et al.: Human Placental Extract as a Subcutaneous Injection Is Effective in Chronic Fatigue Syndrome: A Multi-Center, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Biol Pharm Bull 39: 674-679, 2016
- 12) Mi Hee Kong, et al.: Effect of human placental extract on health status in elderly Koreans. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine: 1-5, 2012
- 13) Agarwal N, et al.: Clinical efficacy of placentrex injection in pelvic inflammatory disease. J Indian Med Assoc 108: 117-118, 122, 2010
- 14) Shimokobe H, et al.: Human placental extract treatment for non-alcoholic steatohepatitis non-responsive to lifestyle intervention: A pilot study. Hepatology Research 45: 1034-1040, 2015
- 15) Kyeong Mee Park, et al.: Therapeutic effect of acupuncture point injection with placental extract in knee osteoarthritis. Journal of Integrative Medicine 15: 135-141, 2017
- 16) Kyeong Mee Park, et al.: Complex regional pain syndrome type 1 relieved by acupuncture point injections with placental extract. Journal of Acupuncture and Meridian Studies Jun 7: 155-8, 2014.
- 17) Kitahara M, et al.: Effect of porcine placental extract on the mild menopausal symptoms of climacteric women. Climacteric Apr; 20(2): 144-150, 2017
- 18) 野本真由美 ほか: プラセンタによる肌のエイジングケア: 医学と薬学 73: 1441-1446, 2016
- 19) Banerjee KK, et al.: Anti-inflammatory effect of human placental extract: a biochemical mechanistic approach. Riv Eur Sci Med Farmacol 14: 361-6, 1992
- 20) Togashi S, et al.: Antioxidative collagen-derived peptides in human-placenta extract. Placenta 23: 497-502, 2002
- 21) Jung J, et al.: Placenta extract promote liver regeneration in CCl4-injured liver rat model. Int Immunopharmacol 11: 976-84, 2011.
- 22) Kawakatsu M, et al.: Placental extract protects bone marrow-derived stem/progenitor cells against radiation injury through anti-inflammatory activity. J Radiat Res 54: 268-76, 2013
- 23) 与茂田敏 ほか: プラセンタエキスの有効成分について: phil漢方 58: 36-37, 2016



人參養栄湯シンポジウムのご案内

国際東洋医学会日本支部では、今までの人參養栄湯に関する諸研究、症例報告を総括し、伝統医学と現代医学の双方向から人參養栄湯の全体像を明らかにし、明日からの臨床の現場で幅広く使用していただくために、この度『人參養栄湯シンポジウム』を開催いたします。

— 人參養栄湯シンポジウム 開催要領 —

日時

2019年**12月1日** 日

9:30受付開始、10:00開催～16:00終了

会場

仙台市医師会館

〒984-0806 仙台市若林区舟丁64-12

- ・地下鉄南北線/仙台駅より富沢方面行…約5分
河原町駅下車、北出口より徒歩3分
- ・タクシー/仙台駅より…約10分(約2km)

当日参加費

学会員 2,000円、非学会員 4,000円、抄録集：500円

国際東洋医学会日本支部 事務局

名古屋市立大学大学院薬学研究科 医療機能薬学専攻 生薬学分野 **牧野 利明** 先生

〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通3-1 TEL & FAX: 052-836-3416

"ISOM Japan Chapter" E-mail: isomjapan@gmail.com

人參養栄湯シンポジウム事務局

東北大学病院 総合地域医療教育支援部・漢方内科 **高山 真** 先生

〒980-8574 仙台市青葉区星陵町1-1 TEL: 022-717-7507

E-mail: takayama@med.tohoku.ac.jp

共催

国際東洋医学会日本支部、東北大学病院 総合地域医療教育支援部・漢方内科

— PROGRAM —

10:00~10:05

■ 開会の辞

総合司会

国際東洋医学会 理事 高山 真 先生

国際東洋医学会 会長 元雄 良治 先生

10:05~10:25

■ 第1部 人參養栄湯の歴史的背景

熊本赤十字病院 加島 雅之 先生

10:25~10:35

■ 第2部 現代医学における人參養栄湯の立ち位置

東北大学 高山 真 先生

10:35~11:55

■ 第3部 人參養栄湯の臨床的エビデンスの構築に向けて

1. 悪性腫瘍患者の放射線照射に伴う白血球減少および自覚症状に対する人參養栄湯の有効性の検討

佐野市民病院 大川 智彦 先生

2. 大腸癌術後補助化学療法におけるオキサリプラチンの末梢神経障害に対する
人參養栄湯の有効性と安全性：ランダム化第2相試験 (HOPE-2)

金沢医科大学 元雄 良治 先生

3. フレイルに対する人參養栄湯の臨床研究

医療法人 向坂医院 向坂 直哉 先生

4. アルツハイマー型認知症治療における人參養栄湯の臨床的検討と陳皮の作用機序

くどうちあき脳神経外科クリニック 工藤 千秋 先生

12:05~13:00

■ ランチョンセミナー (2社同時開催)

・ 認知症の高齢者と漢方～尊厳ある生を支えるために～ (共催 株式会社ツムラ)

大井戸診療所 大澤 誠 先生

・ COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の臨床応用と考察 (共催 クラシエ薬品株式会社)

昭和大学 相良 博典 先生

13:10~14:30

■ 第4部 人參養栄湯の基礎研究のエビデンス

1. 人參養栄湯のがん悪液質に対する効果

名古屋市立大学 大澤 匡弘 先生

2. 人參養栄湯の記憶障害モデルにおける研究

九州大学 江頭 伸昭 先生

3. 人參養栄湯の抗がん剤による神経障害性疼痛モデルにおける研究

名古屋市立大学 牧野 利明 先生

4. 人參養栄湯の抗がん剤による血液障害モデルにおける研究

日本薬科大学 高野 文英 先生

14:35~15:20

■ 第5部 人參養栄湯のベストケーススタディ

1. 漢方薬治療が奏効した広範な咽頭血管奇形の1例

金沢大学 小川 恵子 先生

2. 漢方治療が奏効したと思われる肺Mycobacterium fortuitum感染症の1例

富山大学 野上 達也 先生

3. 漢方薬治療が奏効した全身性サルコイドーシスの1例

坪井病院 杉野 圭史 先生

15:25~15:55

■ 第6部 総合討論

総合司会

安井医院 安井 廣迪 先生

16:00

■ 閉会の辞

国際東洋医学会 日本支部長 吉富 誠 先生



当院における漢方診療の実際

心身症治療・がん緩和ケアにおける漢方治療

近畿大学医学部 内科学教室 心療内科部門/近畿大学病院 心療内科・緩和ケア科

教授 小山 敦子 先生

1982年 島根医科大学医学部(現 島根大学医学部) 卒業
1986年 近畿大学医学部第三内科学教室(1995年 同講師)
1999年 近畿大学医学部堺病院 心療内科 講師
(2012年 同教授)
2013年 近畿大学医学部内科学 腫瘍内科部門心療内科分野/
同学大学院医学研究科医学系臨床医学系分野
緩和医療学 教授
2015年 近畿大学医学部内科学 心療内科部門 教授



准教授 松岡 弘道 先生

2002年 奈良県立医科大学医学部 卒業
2008年 近畿大学医学部堺病院心療内科 助教(緩和ケア担当)
2011年 近畿大学医学部附属病院腫瘍内科 助教
2013年 近畿大学医学部附属病院がんセンター
緩和ケアセンター 講師
2019年 近畿大学医学部内科学心療内科部門准教授・医局長/
同病院がんセンター緩和ケアセンター兼務



ストレスに満ち溢れた現代社会においてストレス関連疾患を抱える患者は多い。また、がん患者においては治療法の発達に伴い緩和ケアの役割が非常に大きくなっている。近畿大学医学部内科学教室 心療内科部門は、全国でも数少ない心療内科として独立した医学部の講座の一つとして、心身症からがん緩和ケアを含めた幅広い領域をカバーし、さらに“全人的な医療”の実践のために漢方治療を幅広く取り入れておられる。そこで、同講座の小山敦子教授、松岡弘道准教授に、心身症治療・がん緩和ケアにおける漢方治療の実際と漢方薬の可能性について伺った。

全国でも数少ない心療内科学講座として

小山 本講座は2015年に開設されましたが、その歴史は1980年代に遡ります。当時、呼吸器・アレルギー疾患を専門とする第4内科学講座(元、中島重徳教授)で、心身症グループが心身症の診療・研究を行っていました。

当時、血液疾患を専門とする第3内科学講座で白血病や悪性リンパ腫などの血液疾患の診療・研究に従事していた私は、骨髄移植患者さんのメンタルケアやご家族のサポートというような、いわば“隙間”を埋める医療に興味があり、第4内科に院内留学して心身医療の研鑽を積み、1999年に開院した近畿大学医学部堺病院に開設された「心療内科」に赴任しました。

その後、2013年に内科学腫瘍内科部門心療内科分野が本学に開設され、近畿大学附属病院では「心療内科・緩和ケア科」として新体制がスタートし、2015年には内科学教室心療内科部門として独立しました。

“病を持っている人を診る”を基本に

小山 心身医学は“病”を診るのではなく、“病を持っている人”を診る、心理社会的背景からその患者さんを取り巻

く環境を含めて、心身両面からその患者さんが病と付き合いつながりながら今後の人生をどのように切り開いていくかを一緒に考え、実践する学問です。

ひとたび“病”に見舞われると身体的苦痛、心理的苦痛、社会的苦痛、スピリチュアルペインが相互に関連して、「Total pain(全人的苦痛)」をもたらします。そこで、医療者側も全人的医療の実践が必要となります。Total painをもたす代表的な疾患が「がん」です。われわれはこのような見地から、心身症だけでなくサイコオンコロジー・緩和ケアの領域にも積極的に取り組んでいます。

漢方は心療内科において親和性が高い

松岡 心療内科領域において、漢方は非常に親和性が高いと言えます。たとえば、過敏性腸症候群や機能性ディスペプシアのように器質的な異常はないにもかかわらず消化器症状を訴えるような場合、西洋医学的治療ではそれぞれの症状に応じた治療薬が必要ですが、漢方治療は一剤で総合的に有効であるという利点があります。

当科では痛みを訴える患者さんを診る機会が多くありますが、上肢の痛みにも五苓散、冷えを伴う慢性疼痛に当帰四逆加呉茱萸生薑湯などの漢方薬を使用しています。その

他にも、女性の不定愁訴に加味逍遙散、瘀血に桃核承気湯・桂枝茯苓丸、月経関連の不定愁訴に芎歸調血飲、不眠に酸棗仁湯や加味歸脾湯、めまいに半夏白朮天麻湯、咽喉頭異常感症に半夏厚朴湯、パニック発作のふらつきに苓桂朮甘湯というように漢方薬がカバーできる範囲は広く、患者さんからも非常に喜ばれます。

小山 患者さんは症状が多彩ですから、西洋医学的に個々の症状をピンポイントで治療することを考えると薬剤も多くなります。その点で患者さんの全体像を診て治療方針を決める漢方治療は当科領域との親和性が高いと言えます。

さらに、患者さんのどのような要素が複合して現在の症状が形成されたのかを考え、その情報を患者さんと共有して、薬も含めてどのように対応していくかを検討します。つまり、患者さんの生活習慣や物の考え方などを含めて病態を整理し、患者さん自身にも変えられるところは変えていただきます。そして、その手助けに薬物療法があると考えています。

治療には心理士や食事に関しては栄養士、というように多職種の協力が必要です。われわれ医師はチーム医療を円滑に推進することが大切だと思っています。

がん緩和ケアにおける漢方治療

松岡 がん緩和ケアにおいても漢方薬は広く用いられます。口内炎に半夏瀉心湯、がん化学療法に伴うしびれに牛車腎気丸、倦怠感などに人參養榮湯などの補剤、治療困難な浮腫に五苓散、せん妄などの認知症関連症状には抑肝散加陳皮半夏などが有用です。

がん疼痛の治療はオピオイドが主になりますが、Chemical copingが最近話題になっていることから、われわれはがん患者さんの“がん性疼痛”と“非がん痛”を見極めて治療を考える必要があると思っています。

われわれは数ある漢方薬の中でも人參養榮湯に注目しています。人參養榮湯は、がん患者さんで疲労感や倦怠感を有する方、気虚・血虚の患者さんに有効です。しかし、どのようなタイプの患者さんに有効かというエビデンスがないことから、人參養榮湯の効果をがん患者さんと非がん患者さんでトータルに検討しようと考えています。たとえば、訴える症状が同じであっても、がん患者さんと非がん患者さんで人參養榮湯の効き方に違いがあるかもしれません。

人參養榮湯に限らず漢方薬のエビデンスはまだ不足していますので、このような検討の成果も重要なエビデンス



(近畿大学医学部・病院事務局ご提供)

になると期待されます。そして、たとえ小さくてもエビデンスを着実に蓄積し、発信していきたいと考えています。

これからの心身症治療・がん緩和ケアにおける漢方薬

小山 画像診断などにAIが活用されようとしているように、医療革新は急速に進んでいます。しかし、患者さんの心理社会面も加味してトータルに診ること、すなわち“全人的医療”は人間の医師にしかできません。そして、漢方治療はまさに全人的医療を実践するために不可欠であり、これからさらに応用される範囲が広まるものと思っています。

人間を診る医療が発展するために大学の心療内科学講座はオピニオンリーダーの立場で、全人的医療全体の底上げと拡大に貢献していきたいと考えています。



心療内科を支えるスタッフ(小山敦子先生ご提供)

心療内科のシンボルマーク：
mind(m)とbody(b)、その
両方に血の通った医療の実
践を意味する。



取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：直江竜也

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

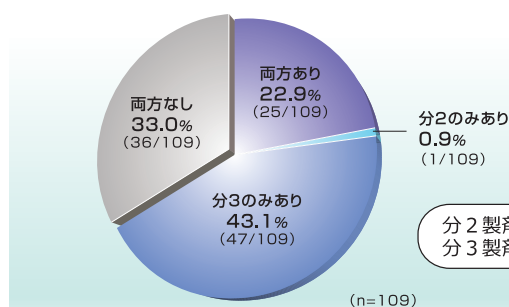
コンプライアンスを考えてー
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

医療用漢方製剤において、分2製剤と分3製剤を処方した場合の服薬コンプライアンスの比較

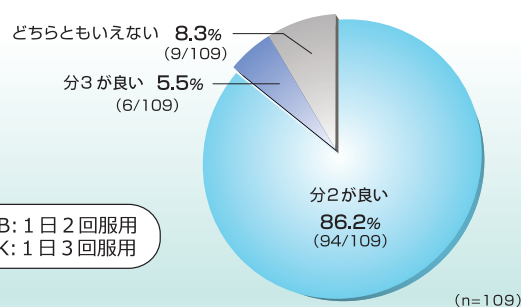
医学と薬学 66(1):117-122,2011

■ 飲み忘れについて

飲み忘れは分2製剤で少ない結果となりました。



■ 製剤に対する印象

ライフスタイルにあう漢方製剤として、
分2製剤のほうがより支持されました。分2製剤: KB: 1日2回服用
分3製剤: EK: 1日3回服用

KB Stick

スリムな形で飲みやすい
スティックタイプの細粒剤

服薬コンプライアンスを高める1日2回服用タイプ



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

医療用医薬品ウェブサイト 「漢・方・優・美」 <http://www.kampoyubi.jp>

■各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「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。