

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第5回)

高齢者医療における 人參養栄湯の臨床的な可能性 ～脳卒中患者のフレイルに対する 人參養栄湯の有用性～

漢方臨床レポート

- ▶ 加齢性難聴の手足の冷えに
人參養栄湯が有効だった2症例
- ▶ 婦人科診療における人參養栄湯の有用性

CONTENTS

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第5回)

高齢者医療における人參養栄湯の 臨床的な可能性

～脳卒中患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～ … 3

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 寺山 靖夫

▶ 編集部企画 - 学会速報 -

12th International Conference on Cachexia, Sarcopenia & Muscle Wasting … 9

▶ 特別寄稿

甘草の副作用、偽アルドステロン症の 発症メカニズム

一真の原因物質18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfateの可能性 … 10

牧野 利明¹⁾、森永 紀²⁾、石内 勘一郎¹⁾、吉野 鉄大³⁾、小川 恵子⁴⁾、
南澤 潔⁵⁾、渡辺 賢治³⁾、並木 隆雄⁶⁾

1) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 生薬学分野 4) 金沢大学医学部附属病院 漢方医学科

2) 第一薬科大学薬学部 和漢薬物学分野

5) 亀田総合病院 東洋医学診療科

3) 慶應義塾大学医学部 漢方医学センター

6) 千葉大学医学部附属病院 和漢診療科

▶ 漢方臨床レポート

加齢性難聴の手足の冷えに 人參養栄湯が有効だった2症例 … 14

新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 部長 田中 久夫

婦人科診療における 人參養栄湯の有用性 … 16

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学 五十嵐 豪

▶ BASIC RESEARCH

マウスマイクログリアにおける 白朮の抗炎症作用について … 20

森永 明倫¹⁾、河村 菜実子²⁾、勝浦 五郎²⁾、浅川 明弘²⁾、乾 明夫³⁾

1) 東京女子医科大学 東洋医学研究所

2) 鹿児島大学大学院歯学総合研究科 社会・行動医学講座 心身内科学分野

3) 鹿児島大学大学院歯学総合研究科 漢方薬理学講座

▶ 当院における漢方診療の実際

漢方薬は完全な配合剤であり “究極の薬剤”でもある … 22

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 寺山 靖夫

phil漢方

No. 79

(2020年1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5回)

高齢者医療における 人參養栄湯の 臨床的な可能性

～脳卒中患者のフレイルに対する
人參養栄湯の有用性～

▶ プロフィール 寺山 靖夫 先生 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

1979年 岩手医科大学医学部 卒業
同 年 慶應義塾大学医学部 内科学教室 入局
1990年 医学博士 (慶應義塾大学医学部医学研究科)
米国Baylor医科大学 神経内科 Research Associate
1999年 横浜市立脳血管医療センター 神経内科 医長
2003年 岩手医科大学医学部 神経内科学講座 (現: 内科学講座 神経内科・老年科分野) 教授
2016年 慶應義塾大学医学部 神経内科 客員教授
2019年 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
現在に至る。

高齢化の進展に伴い、脳卒中患者も増加している。脳卒中は、要介護の直接の原因となりうるだけでなく、脳卒中発症後の転倒・転落も患者の予後に大きく影響を及ぼす非常に重要な問題である。

「フレイル漢方薬理研究会」の世話人のお一人である医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長/脳神経センター長の寺山靖夫先生は、脳卒中患者の転倒・転落のリスクに対する介入方法の一つとして人參養栄湯に注目され、臨床効果の検討を続けておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第5回は、寺山靖夫先生にご自身の研究成果を踏まえ、人參養栄湯のフレイルに対する臨床的な可能性について伺いました。

脳卒中治療の現状と問題点 ー特に転倒・転落を中心にー

■ 高齢者における転倒は非常に大きな問題となっています。

寺山 要介護の原因として脳卒中は非常に大きな問題であることは言うまでもありませんが、「転倒・転落」も原因の一つとして注目されています。急速な高齢化に伴って65歳以上の転倒・転落による死亡者数の経年的な増加が報告されていることに加えて¹⁾、「転倒による事故死亡における65

歳以上の割合」が81%であると報告されています²⁾。また、転倒による重症頭部外傷例における65歳以上の割合は48%との報告もあります³⁾。

このような報告からも、高齢者における転倒は非常に大きな問題であるといえます。

■ 脳卒中患者さんも転倒は問題になりますか。

寺山 脳卒中の患者さんは、発症後しばらくは臥床されていますが、離床するようになると転倒・転落は非常に大き

高齢者医療における人參養栄湯の臨床的な可能性～脳卒中患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～



な問題となってきます。脳卒中の急性期における併発症として、尿路感染症や肺炎、褥瘡が注目されがちです。しかし、それ以上に転倒・転落が高頻度に起こることが報告されています⁴⁾。急性期において特に重症の患者さんの場合、転倒の頻度は低いかもしれませんが、転落することはあります。さらに、回復期では患者さんのADLの改善に向けて積極的に歩行を交えたりハビリテーションが行われるため、転倒・転落は発症時の重症度とは関係なく、時間経過とともに頻度が増加すると報告されています⁵⁾。しかも、転倒・転落は骨折につながることから患者さんの予後に大きく影響する、非常に重要な併発症であることは想像に難くありません。

しかも、尿路感染症、肺炎、褥瘡には治療薬がありますが、転倒・転落を予防する薬はありません。

―急性期から転倒・転落の予防についても考える必要があります。

寺山 このように、転倒・転落は脳卒中の治療において注目すべき併発症なのですが、急性期治療に携わる医師はあまり問題視しておらず、むしろ看護職やリハビリテーション職の問題と位置付けられている傾向があります。

実は私も急性期の診療に携わっていたころは、転倒・転落をさほど問題視はしていませんでした。しかし、回復期リハビリテーション病棟の入院患者さんを診療するようになって、この問題の大きさを実感しました。同時に、脳卒

中患者さんの診療に携わる医師は、患者さんの発症直後からご自宅に帰られるまでのプロセスのすべてを知っておくべきであることを改めて痛感しています。

脳卒中の治療は原則として、急性期で処方された薬剤を回復期でそのまま引き継ぎます。現在の医療制度上、回復期では容易に薬剤を変更することができないため、急性期の診療に携わる医師が治療薬をきちんと設定して、それを回復期につなぐことが重要となります。そのためにも、急性期の診療に携わる先生には患者さんの転倒・転落の重要性を是非、知っていただきたいと思っています。

―患者さんには多くの薬剤が使用されていると思います。

寺山 急性期の治療で患者さんの状態が落ち着いてくると、今度は再発予防のための治療が必要となります。さらに、患者さんの訴える症状に対する薬剤や再発リスクを軽減するための薬剤が処方されます。これらの薬剤は当然ながらEBMに基づいて選択されますが、すべての治療を薬剤に頼る結果、症状や再発リスクごとに薬剤を処方することになり、薬剤数は非常に増加してしまいます。しかし、なんでもかんでも個々の症状やリスク因子に対して薬剤を処方することは非常に大きな問題です。患者さん個々の条件や希望、人生観などを考慮しながら、さらには食事指導やリハビリテーションなども組み入れることで、薬剤を減らすこともできるのではないかと考えています。

もちろん、発症直後からしばらくは必要な薬剤はすべて使用することが求められます。しかし、患者さんの状態がある程度落ち着いてきたころから、そのようなことも考慮しながら、さらには患者さんの転倒・転落のリスクを考慮した治療が重要となってきます。

II 脳卒中患者におけるサルコペニア・フレイル

―急性期でも患者さんの筋力低下が著しいと思います。

寺山 脳卒中の診療において、転倒・転落を重要視すべきであることは先に申し上げたとおりです。急性期では最低でも14日間は入院され、しかもしばらくは臥床されますので、特に高齢患者さんでは筋力が著しく低下します。さらに、もともと食が細い患者さんや嚥下障害がある患者さんでは、点滴治療や胃管からの流動食の摂取も栄養状態の悪化を招き、サルコペニア・フレイルの状態をさらに悪化させてしまいます。

Ⅰ 回復期では転倒・転落はより大きな問題です。

寺山 回復期の患者さんの予後を考えるうえで重要なことは脳卒中の再発予防ですが、もう一つの重要な事象が転倒です。脳卒中の患者さんは身体麻痺や歩行・バランス障害などを有することが多くあることから、転倒のリスクは非常に高いといえます。

さらに、脳卒中回復期の高齢者でフレイルの方は非フレイルの方に比べて転倒のリスクがオッズ比1.80(95%信頼区間1.51-2.13)との報告もあることから⁶⁾、回復期の患者さんにおける転倒・転落の予防は非常に重要となります。せっかく回復期病棟に転棟できたにもかかわらず、転倒して骨折してしまい、急性期病棟に戻ってしまっては元も子もありません。

Ⅱ 先生は転倒・転落のリスクを評価するスケールを開発されました。

寺山 入院患者さんの院内における転倒の原因となる因子としては、年齢、サルコペニア、徘徊、認知症、向精神薬の使用、過去の転倒歴、歩行障害などがあげられます。しかも、転倒による事故が増加していることから、われわれは転倒のリスクを評価するスケールが必要であると考え、石塚直樹先生(岩手医科大学 内科学講座 神経内科・老年科分野)が中心となって『転倒・転落リスク評価スケール』を作成しました(図1)⁷⁾。転倒リスクを数量化して評価することを目的としたスケールはすでに開発されていますが⁸⁻¹⁰⁾、われわれが開発したスケールはconjoint分析を用いて作成した定量的かつ客観的なスケールであり、非常に信頼性が高いことを検証しています。たとえば、合計点数が20点の方と40点の方を比較すると、40点の方は2倍も転倒しやすいということが言えます。

実際に脳卒中などの神経疾患で入院されている患者さん201例を対象に検証したところ、「転倒あり」の平均スコアは 34.5 ± 16.3 点で、「転倒なし」の 20.6 ± 19.3 点と比べると有意に高スコアでした(図2)⁷⁾。すなわち、本スケールを用いて患者さんの転倒・転落のリスクを評価し、高リスクの患者さんには何らかの介入が必要であることが判断できます。

Ⅲ 転倒の高リスク患者さんには栄養介入も必要だと思います。

寺山 回復期の高齢患者さんには低栄養とサルコペニアを有する患者さんが非常に多くいらっしゃいます。そのような患者さんは当然ながら、筋肉量が少ないことにより転倒しやすい傾向があります。しかも、リハビリテーションに

耐え得るだけの栄養が摂取されていないと、患者さんのADL改善までの遅れや入院期間の延長にもつながることから、脳卒中患者さんの栄養管理の重要性が指摘されています¹¹⁾。

「脳卒中治療ガイドライン」においても脳卒中発作で入院したすべての患者さんの栄養状態を評価することが推奨されており、患者さんのリスク因子に対する治療に加えてサルコペニアを意識した栄養指導も積極的に行われるようになりつつあります。

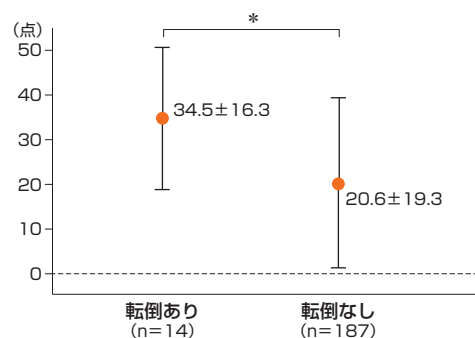
ただ、高齢の患者さんに長年慣れ親しんだ食習慣を変えていただくことは容易ではありません。そこで、食習慣を変える必要性を意識していただきながら、さらには筋肉量を増やすような治療が必要になります。もともと食の細かい高齢者や、脳卒中を発症したがために食がより細くなった方には食欲を上げて、そして食べたものが高率に筋肉になるような治療薬が求められます。しかし、西洋薬にはそのような“夢の薬”はありません。

図1 | 転倒・転落リスク評価スケール

- 年齢
 - a. 70歳以上 17点 b. 15歳～69歳 0点
- 認知機能障害
 - a. 着衣・衛生に見守り 26点 b. 何らかの介助 19点 c. 正常 0点
- 歩行障害
 - a. 要介助 19点 b. 継ぎ足歩行は不可 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

図2 | 神経内科・老年科病棟入院者での検証 - 転倒者と非転倒者の比較 -



*: p<0.01

石塚 直樹 ほか: 岩手医誌 63: 101-110, 2011

高齢者医療における人參養栄湯の臨床的な可能性～脳卒中患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～

III 人參養栄湯は脳卒中患者の転倒に有効

ーフレイル・サルコペニアの介入方法の一つに人參養栄湯があります。

寺山 人參養栄湯が食欲を増進し、フレイル・サルコペニアの状態を改善することが、数多くの報告から明らかにされています。そこでわれわれは、フレイルの因子であり、転倒リスクの因子でもある低栄養への介入方法、さらには転倒・転落のリスクに対する介入方法としての人參養栄湯の可能性を考え、パイロットスタディを行いました。

対象は、急性期病棟に入院された患者さんで「転倒・転落リスク評価スケール」が35点以上と転倒リスクが高い患者さ

ん16例を対象に、転倒回数を指標に人參養栄湯の効果を検討しました。その結果、人參養栄湯投与群(8例)の転倒回数は、非投与群(8例)に比べて確実に減少したことから、転倒の高リスク患者さんは人參養栄湯の投与で転倒を予防できる可能性が示唆されました。

次にわれわれは人參養栄湯の効果を確認するために、脳卒中の既往歴がある歩行可能な65歳以上で、過去1ヵ月以内に転倒歴のある患者さん12例を対象とした臨床試験を実施しました¹²⁾。さらに人參養栄湯の投与前後での転倒回数の推移から転倒減少群(減少群)と転倒非減少群(非減少群)の2群に分けて、転倒に影響を及ぼす因子について検討しました。患者背景の各項目で両群間に有意差はありません(図3)。

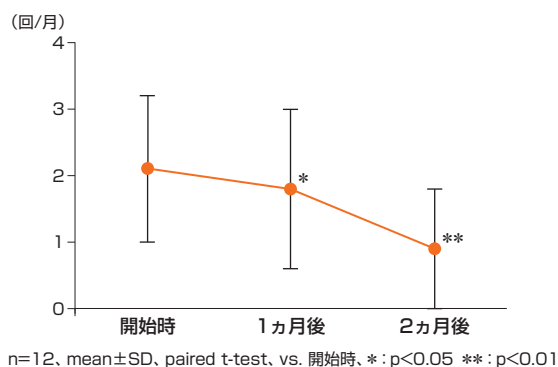
転倒回数は、人參養栄湯の服用を開始した1ヵ月後、2ヵ月後で有意に減少しました(図4)。減少群と非減少群を比較してみると、減少群では体重が有意に増加し、さらに筋肉量を調べる指標として握力を測定したところ、減少群では握力の増加も確認されました(図5、6)。つまり、体重の増加は筋肉量の増加によるものである可能性が示唆されました。

図3 | 患者背景

	減少群	非減少群	検定
症例数	7	5	—
年齢(歳)	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(kg)	62.6±13.3	57.6±11.9	n.s
握力(kg)	23.3±7.8	17.6±5.7	n.s

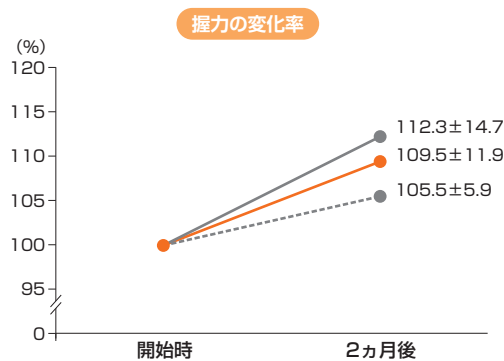
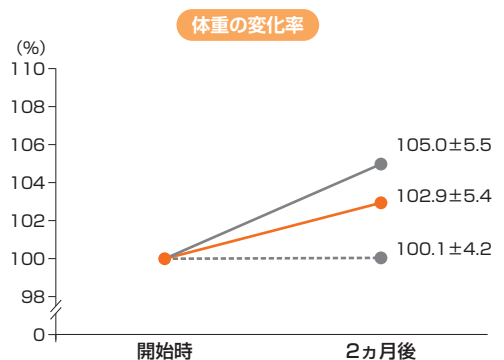
寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

図4 | 転倒回数の推移



寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

図5 | 体重および握力の変化(変化率)



● 全体 (n=12) ● 転倒-減少 (n=7) ● 転倒-非減少 (n=5)
(mean±SD)

寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

Ⅰ 人參養栄湯は“夢の薬”といえますか。

寺山 転倒リスクの高い患者さんに人參養栄湯を服用していただくと、筋肉量が増加して筋力がアップする、それは下肢の筋力にも影響している可能性があることから、転倒・転落の予防にもつながる可能性があると考えられました。また、人參養栄湯は脳卒中患者さんのバランス機能の障害を改善している可能性も考えられます。本試験では、人參養栄湯の服用を開始して2ヵ月後に評価していますが、現在も対象の患者さんには服用を続けていただいております、改善傾向で推移しています。したがって、脳卒中を発症してからある程度状態が落ち着いたころから人參養栄湯の服用を開始することが、患者さんの予後に好影響を及ぼす可能性が考えられます。

リハビリテーションに耐えうる筋肉を作ることができるような薬剤はないと思っていただけない、これらの結果から、人參養栄湯はまさに“夢の薬”であることを実感しました。

本研究の結果から、人參養栄湯は脳卒中患者さんのフレイル状態を改善し、転倒回数を減らすことができることを



確認しました。さらにこれらの患者さんを引き続き長期間フォローしたデータをまとめたいと思っています。

Ⅱ 人參養栄湯を脳卒中の急性期から使用いただくことがよいですか。

寺山 漢方薬は1剤で多様な作用が期待できるマルチプルな薬剤です。したがって、背景にさまざまな要因があるフレイルの病態に対し、その他の薬剤を増やすことなく治療ができると考えられます。実際に人參養栄湯の臨床試験を実施して、改めて医療における漢方の重要性を認識しました。

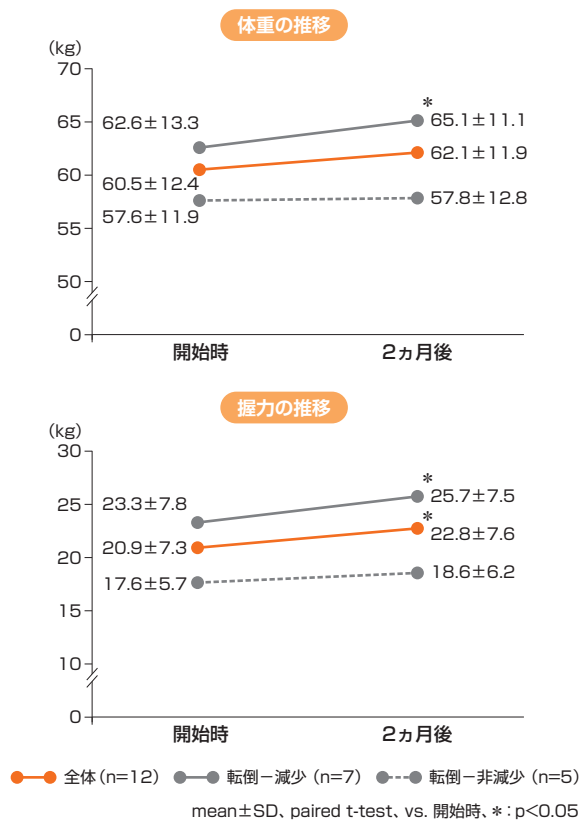
漢方薬はいろいろな生薬・成分で構成されていますので、西洋薬の多剤併用で懸念される副作用や相互作用もありません。さらに、脳卒中の回復期の治療においては併用している西洋薬を減らすことができる可能性も十分にあります。したがって、脳卒中の急性期の診療において、患者さんの転倒・転落のリスクを考慮していただきながら人參養栄湯を早期から使用する、そのような知識をもって治療を進めていただくことも大切なことだと思います。

Ⅳ フレイル漢方薬理研究会世話人として

Ⅰ 漢方はこれからの医療にどのように貢献していくとお考えですか。

寺山 西洋医学は近年、大きく進歩したといわれています

図6 | 体重および握力の変化



寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

高齢者医療における人參養栄湯の臨床的な可能性～脳卒中患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～

が、治療の面では必ずしも進歩しているとは言えないのではないかと考えています。現代医学では、疾患や症状の発症原因のメカニズムがわかれば、自ずと治療法を開発することができます。しかし、たとえ同じ疾患、同じ症状の訴えがあっても、その背景にあるメカニズムは患者さん個々で異なりますし、一つではありません。しかも、現代医学ではそのメカニズムのすべてを探し出す術がありません。結局のところ、長年の臨床医としての経験による勘に頼っています。そして、目の前の患者さんを自身の臨床能力で治療しようとする、どうしても使用する薬剤数が多くなってしまいます。

現代の医学は“単純化”によって進歩してきましたが、それは進歩の過程における一つのphaseでしかないのではないのか、これからやるべきことは、少ない薬剤で患者さん個々に最良のQOLに導くことではないかと思っています。しかも、漢方にはそれができる可能性があります。

Ⅰ—漢方はむしろ西洋医学よりも進んだ医学ということですか。

寺山 漢方薬は複数の生薬で構成された、いわゆる複雑系 (complex system) です。人參養栄湯は12種類の生薬で構成されていますが、それらが体内に入るとどのように作用するのか、生薬個々の成分に関する科学的解析に加え、個々の成分間での複雑な相互関係を解析することによって、その薬効を科学的に検証できると思います。物事はいろいろ

な要素がからみあって混とんとしているのだけれども、それぞれの要素間の関係をすべて知ることができれば、この混とんとした集団が何を狙っているかが見えてくるといえる、いわゆる「カオス理論」の実践です。漢方は、構成されている生薬の相互関係をもとに、長い年月をかけてその薬効が構築されてきたのだと思います。このように考えると、漢方は現代において最も進んだ医療ではないかと考えています。

私は、フレイル漢方薬理研究会の一員として、さらに臨床の専門の立場から、漢方がさらに発展するためにエビデンスレベルの高い情報を発信するお手伝いをしていきたいと思っています。

【参考文献】

- 厚生労働省: 平成21年度「不慮の事故死亡統計」の概況
- 松田 潔: 高齢者の外傷. 日老医誌 48: 326-331, 2011
- 藤川 厚 ほか: 頭部外傷データベースにおける重症頭部外傷治療の変遷: プロジェクト1998, 2004, 2009 の比較. 神経外傷 36: 37-44, 2013
- Davenport RJ, et al.: Complications after acute stroke. Stroke 27: 415-20, 1996
- Langhorne P, et al.: Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke 31: 1223-1229, 2000
- Phon JR.: Fall and its association with the frailty syndrome in the elderly: systematic review with meta-analysis. Rev Esc Enferm USP; 50: 1005-1013, 2016
- 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
- Oliver D.: Development and evaluation of evidence based risk assessment tool (STRATIFY) to predict which elderly inpatients will fall: case-control and cohort studies. BMJ 315: 1049-1053, 1997
- Morse JM, et al.: A prospective study to identify the fall-prone patient. Soc Sci Med 28: 81-86, 1989
- Downton JH.: Falls in the Elderly, pp.64-80, 128-130, Edward Arnold, London, 1993
- 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 3: 959-966, 2016
- 寺山靖夫 ほか: 高齢者の転倒に対する人參養栄湯の後方視的研究. phil漢方 78: 16-19, 2019

取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真: 小林 淳

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

転倒・骨折は、骨格筋萎縮 (サルコペニア) を有する高齢者に大きな問題であり、フレイルの予防と治療の根幹をなしている。筆者らは随分前から、脊椎ストレッチウォーキングを行ってきた。これはメタボ対策としての運動療法のみならず、高齢者の転倒防止を意図したものであり、かかとから着地し、おへそを前に出し、つま先をキックして歩くというものであった。

寺山先生は、脳卒中後の患者さんの転倒・転落防止として、人參養栄湯が効果的であることを証明された。脳卒中後の患者さんは、身体麻痺や廃用性萎縮も加わり、サルコペニア・フレイルが高頻度に認められやすい。寺山先生は、転倒・転落を定量的に評価するスケールを開発

され、人參養栄湯が転倒リスクの高い患者さんの転倒を抑制することを証明された。またその効果は、投与2ヵ月後あたりの体重や握力の増加として予測できることも示された。本論文は、臨床医としての優れた観察に基づく重要な知見であり、脳卒中発症後の比較的早期から、食欲促進・栄養状態改善と将来の転倒防止のために、人參養栄湯が開始される必要があろう。

その機序としては、人參養栄湯の成分、とりわけ陳皮・茯苓などによるグレリン・成長ホルモン (GH) - インスリン様成長因子1 (IGF-1) を介した、骨格筋蛋白の合成・抗サルコペニア作用が関与しているであろう。

編集部企画 — 学会速報 —

12th International Conference on Cachexia, Sarcopenia & Muscle Wasting

会期 2019年12月6～8日

会場 Maritim proArte Hotel Berlin



2019年12月6日よりベルリンにて開催された12th International Conference on Cachexia, Sarcopenia & Muscle Wasting (第12回国際悪液質学会) より招待を受けた「フレイル漢方薬理研究会」代表世話人の乾明夫先生、世話人の矢田俊彦先生、上園保仁先生が、食欲不振悪液質症候群のメカニズムおよび人参養栄湯の作用について講演されました。

ご講演の内容は、メディカルトリビューン (2月6日号) に掲載される予定です。

12月6日 11:00～

演題

Receptor-modified approach on anorexia-cachexia syndrome with an emphasis of ghrelin-neuropeptide Y-orexin hunger system

国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長

上園 保仁 先生



12月7日 14:30～

演題

Herbal medicine based nutrition

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



12月8日 8:30～

演題

Neurophysiological basis of anorexia-cachexia syndrome

関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長

矢田 俊彦 先生



甘草の副作用、偽アルドステロン症の発症メカニズム

—真の原因物質18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfateの可能性

牧野 利明¹⁾、森永 紀²⁾、石内 勘一郎¹⁾、吉野 鉄大³⁾、小川 恵子⁴⁾、南澤 潔⁵⁾、渡辺 賢治³⁾、並木 隆雄⁶⁾

1) 名古屋市立大学大学院薬学研究科 生薬学分野

4) 金沢大学医学部附属病院 漢方医学科

2) 第一薬科大学薬学部 和漢薬物学分野

5) 亀田総合病院 東洋医学診療科

3) 慶應義塾大学医学部 漢方医学センター

6) 千葉大学医学部附属病院 和漢診療科

漢方薬による副作用で頻度の高い甘草による偽アルドステロン症のメカニズムについて検討した。甘草に含まれるglycyrrhizin (GL) は、腸内細菌でglycyrrhetic acid (GA) に代謝されたのち吸収され、その後、肝臓で硫酸抱合反応を受けて18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate (GA3S) へと代謝、多剤耐性関連タンパク質 (MRP) 2で胆汁排泄される。このMRP2機能不全時にGA3Sは血中に現れ、有機アニオントランスポーターを介して尿細管上皮細胞内にある2型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (11 β -HSD2) を阻害する。一方、GAは細胞内へ移行することができないことから、生体内では11 β -HSD2を阻害しにくい。このGA3Sが偽アルドステロン症の真の原因物質である可能性が高いと予想される。

Keywords 偽アルドステロン症、甘草、副作用、MRP2機能不全、18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate

はじめに

漢方薬による副作用のうち比較的頻度の高いものとして、甘草による偽アルドステロン症があげられる。その発症については大きな個人差があり、どんなタイプの人か、いつ副作用を生じるのか、全く予測がつかない。ほとんどの偽アルドステロン症症例は軽症で済み、甘草の摂取を中止すれば緩解するが、発見が遅れた場合や、高齢者の場合では重症化し、ときに不整脈などをきたして命に関わることもさへある。その発症は投与量と投与期間にある程度依存するが、少量でも発症する例や長期にわたって服用し続けても発症しない例もあることから、発症の背景に特異的な体質の要因があることも推測されている。

甘草はマメ科のウラルカンゾウ (*Glycyrrhiza uralensis*) またはスペインカンゾウ (*G. glabra*) の根およびストロンを基原とする生薬である。また甘草はその名の通り甘く、食品や菓子類に対する天然甘味料としても使用されている。ヨーロッパでは甘草 (リコリス) を古くから食材として使用してきており、リコリスの摂取により高血圧や浮腫を患うケースが多発していたことが報告され、1968年にはこれらの症状を呈する症候群として甘草による偽アルドステロン症 (licorice-induced pseudoaldosteronism) と命名され、単なる副作用にとどまらず一つの疾患として認識されるようになった¹⁾。その徴候は、高血圧や浮腫を伴うにも関わらず低レニン血症、低アルドステロン血症を認め、尿細管におけるカリウムと水素イオンの分泌量増加を伴うために低カリウム血症、代謝性アルカローシスを認め、さらに低カリウム血症が重度であればミオパチーによ

る筋肉痛やしびれなどを認めたり、不整脈のリスクとなることもある。

甘草による偽アルドステロン症発症メカニズムに関するこれまでの知見

甘草は、主要成分としてglycyrrhizin (GL) を含む (図1)。GLは肝機能改善薬として内服剤だけでなく注射剤としても使用されている。GLはそのアグリコン部であるglycyrrhetic acid (GA) 1分子に対して、3位の水酸基に2分子のグルクロン酸が結合した構造を持つトリテルペノイド配糖体である。甘草を経口投与した場合、GLはその糖部の水溶性の高さのために消化管上皮を透過しにくく、大腸に生息する腸内細菌によって糖部が加水分解されたGAとして吸収されることから、内服した場合の薬理活性本体はGAであると考えられている (図1)。

甘草に副腎皮質ホルモン様作用があることは古くから知られており、かつてはGLやGAそのものが鉱質コルチコイド受容体に結合することによって偽アルドステロン症を起こすと考えられていた。しかし、それらの受容体への親和性は本来の基質であるアルドステロンと比較して著しく低く、GLやGAの実際の血液中の濃度で受容体に直接結合して作用していることは否定されている。鉱質コルチコイド受容体に対しては、副腎皮質ホルモンであるコルチゾールがアルドステロンと同程度の親和性を持つ。しかしコルチゾールは腎尿細管細胞の細胞質内では2型11 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素 (11 β -HSD2) によりコルチゾンに分解され、コルチゾンの同受容体への親和性は低い

ことから、コルチゾールの鉱質コルチコイド作用は抑制されている²⁾。甘草に含まれるGAとGLには11 β -HSD2を阻害する作用があり、GAの阻害活性はGLと比較して約200倍強い³⁾。また、甘草を摂取したときに血液中に現れる化合物はGLではなくGAであることから、甘草による偽アルドステロン症発症の原因物質はGAと考えられていた。

しかし、以上のメカニズムからは、偽アルドステロン症発症の個体差を説明することはできない。1995年にKatoらは、甘草含有漢方処方や強力ネオミノファーゲンシー®などのGL製剤を使用した患者において、偽アルドステロン症を発症した患者と発症しなかった患者の血漿を比較した結果、偽アルドステロン症を発症しなかった患者では検出することのできなかった3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid (3MGA、図1)を、発症した患者の血漿においてのみ検出した⁴⁾。このことから、血液中に3MGAを代謝産物として出現させるという個人の体質が偽アルドステロン症の発症と関連していることが推測された。

偽アルドステロン症と3MGAとの関係

筆者らは、ラットをコリン欠乏食で飼育することにより肝線維症モデルを作製し、GAと3MGAの体内動態を検討した⁵⁾。肝線維症モデルラットでは正常群と比較して血漿中3MGA濃度の上昇が認められたが、GAの血漿中濃度には差が認められなかった。また肝線維症モデルラットでは尿中3MGA排泄量も正常群と比較して高かったが、尿中GA排泄量は両群とも検出限界以下であった。グルクロン酸抱合体を胆汁中へ排泄するトランスポーターである多剤耐性関連タンパク質 (Multidrug resistance protein 2、Mrp2) の発現量を肝線維症モデルラットで確認したところ、正常群と比較して低値であった。

次に、3MGAと偽アルドステロン症発症との関連を明

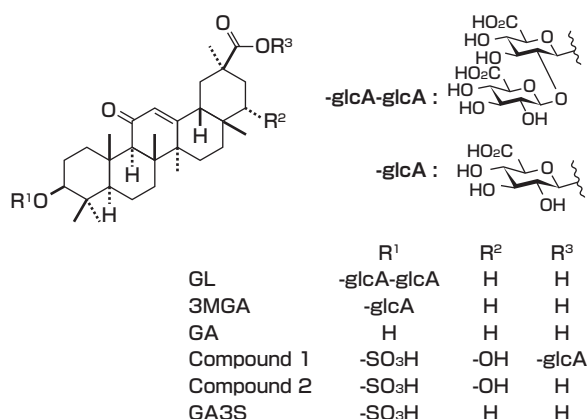
らかにすることを目的とした研究を行った⁶⁾。3MGA、GAのラット腎ミクロソームにおける11 β -HSD2阻害作用のIC₅₀値は、それぞれ0.46 μ M、0.13 μ Mであった。それぞれアニオン性の化合物であることから、腎尿細管上皮細胞の側底膜側に発現している有機アニオントランスポーター (OAT) 1とOAT3を強制発現させたHEK293細胞を用いた取り込み実験を行ったところ、3MGAはそれらの基質となったが、GAは基質として認識されなかった。両者はいずれも99.9%以上がアルブミンと結合した状態で血中に存在するため、糸球体ろ過により排泄されにくく、トランスポーターを介する能動輸送でのみ細胞内へ移行できること、鉱質コルチコイド受容体の存在する腎尿細管細胞内へ3MGAは移行できるもののGAは移行できないことから、GAが偽アルドステロン症の原因物質とはなりがたく、Katoらの推測を科学的に裏付けることができた。

3MGA以外のGL代謝産物の発見

以上のことから、筆者らは甘草服用後の血中、尿中から3MGAを検出することで偽アルドステロン症の発症を早期に予防できると考え、3MGAに対するモノクローナル抗体を作成、3MGAを簡便に検出するためのELISAを開発した⁷⁾。そのELISAでは、3MGAを正常ラット血漿に溶解したときに良好な検量線を作成することができ、添加回収試験も問題はなかったが、Mrp2を遺伝的に欠損する高ビリルビン血症ラット (EHBR) にGAを経口投与後の血清、尿サンプル中の3MGA濃度をLC-MS/MSとELISAそれぞれで測定したところ、ELISAでの実測値はLC-MS/MSでの実測値の30~100倍の値を示した。このGA投与後のEHBRの尿を薄層クロマトグラフィーにより展開、PES膜に転写、固定、抗3MGA抗体で処理、発色させるイースタンブロットングを行ったところ、3MGAの位置よりも極性の高い位置に発色が認められた(図2: 次頁参照)。そこで、EHBRにGAを飲水として投与、尿を回収しながら飼育、得られた尿1Lから、このイースタンブロットの陽性反応スポットを指標にして化合物の分離を行い、新規GL代謝産物、22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate-30-glucuronide (化合物1)を単離構造決定した(図1)。化合物1の発見から他のGL代謝産物の存在の可能性が示唆されたことから、EHBRの尿についてさらに代謝産物の探索を行い、既知のGL代謝産物である18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate (GA3S)とともに、新規化合物として22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate (化合物2)を単離した(図1)⁸⁾。得られた化合物1、2、GA3Sのラット腎ミクロソームにおける11 β -HSD2阻害作用のIC₅₀値は、それぞれ2.0、0.11、0.10 μ Mであった。

正常SDラットにGA経口投与後、血漿中にはGAのみが検出され、胆汁中からはGA3Sを主に検出した。EHBRにGA経口投与後の血漿では、GAの次にGA3S、化合物2、

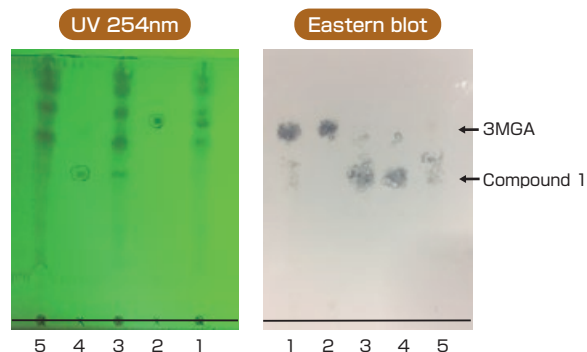
図1 甘草に含まれているglycyrrhizin (GL) とその代謝産物の構造式



GA: glycyrrhetic acid, 3MGA: 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid, compound 1: 22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate-30-glucuronide, compound 2: 22 α -hydroxy-18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate, GA3S: 18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate.

化合物1の順で経時的に検出され、12時間後の血漿中の濃度はそれぞれが同程度であった。また尿中では、化合物2、GA3S、化合物1の順の濃度で排泄されていた。3MGAの血漿中、尿中濃度は、GA3Sの約100分の1程度しかなく、

図2 Glycyrrhetic acid (GA) を経口投与した Mrp2欠損ラット (EHBR) 尿の、抗3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid (3MGA) 抗体によるイースタンブロッティング⁷⁾



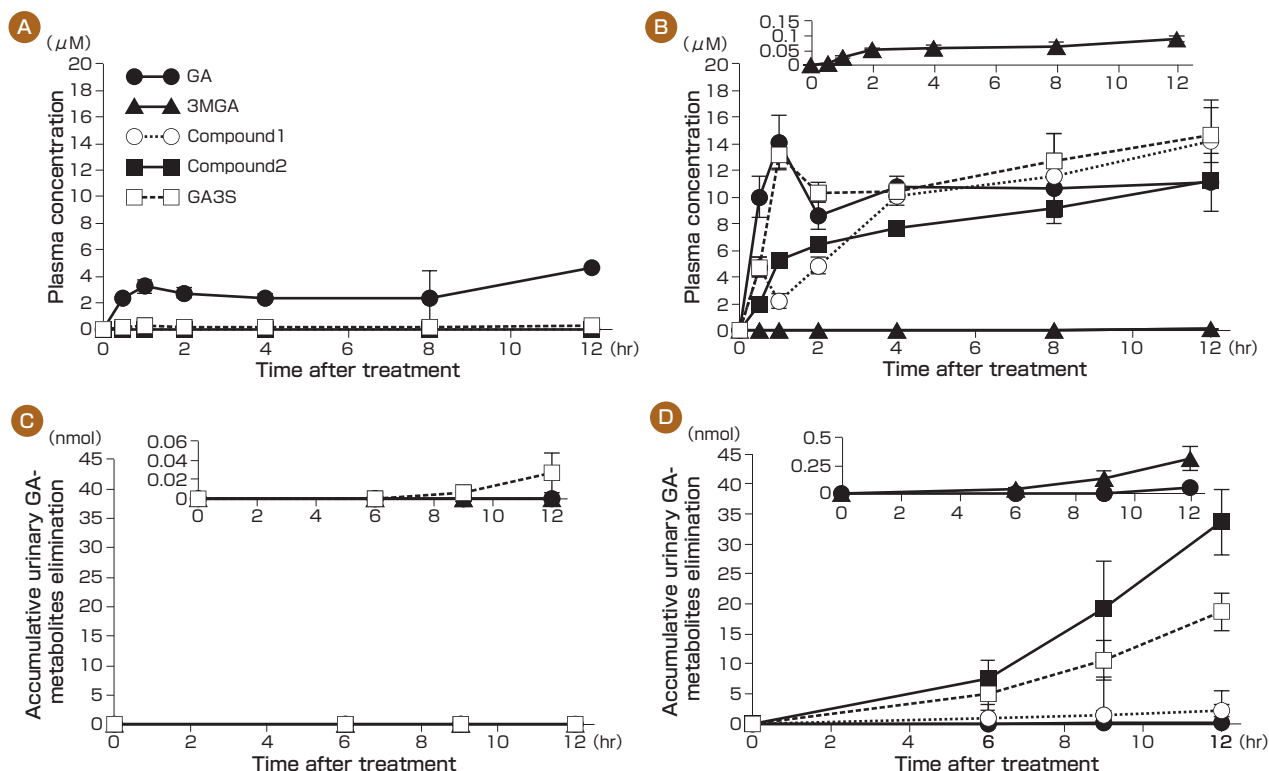
薄層クロマトグラフィー (TLC) 板 (Silica gel F₂₅₄, Merck, Darmstadt, Germany) の原点上に、以下のサンプルをスポットした。レーン1: GA (1mg/mL) を含む飲水で飼育したMrp2欠損ラット (EHBR) の尿6μLと3MGA (1mM) 2μLの重ね打ち、レーン2: 3MGA (1mM) 2μL、レーン 3: 1と同じ尿6μLと22α-hydroxy-18β-glycyrrhetyl-3-O-sulfate-30-glucuronide (compound 1) (1mM) 2μLの重ね打ち、レーン4: compound 1 (1mM) 2μL、レーン5: レーン1と同じ尿6μL。その後、H₂O/BuOH/AcOH (2: 7: 3) により展開し、溶媒先端を鉛筆でマーク、254nmのUVを照射し、TLC板上で標品となるレーン2と4のスポットを鉛筆でマークしたときの写真 (左、原点となる線を写真に上書き)。その後、TLC板から化合物をポリエーテルスルホン (PES) 膜へ転写、固定、ブロッキング後、抗3MGA抗体、標識二次抗体で処理し、発色させたときの写真 (右、原点となる線を写真に上書き)。

マイナーな代謝産物であった (図3)。化合物1、2、GA3Sは、3MGAと同様、血漿中では99.9%以上がアルブミンに結合した状態で存在し、OAT1とOAT3の基質として認識されていた。以上のことから、偽アルドステロン症の原因物質の候補となり得ることが推測された。

横紋筋融解症患者でのGL代謝産物の血中濃度⁸⁾

76歳女性。3年間、甘草を含む漢方製剤を服用し、低カリウム血症 (2.1mEq/L) と高CPK血症、低レニン活性、低アルドステロン濃度を認めたことから、横紋筋融解症を伴う偽アルドステロン症と診断。直ちに漢方製剤の使用を中止、カリウムの補充を開始した。診断日の血清からは、GA3S (8.6μM)、GA (1.3μM)、化合物2 (87nM) を検出し、化合物1、GLと3MGAは検出限界以下であった。カリウム補充は継続されたが5日目の血中カリウムはまだ2.1mEq/L で、GA3SとGAの血中濃度はそれぞれ3.6μM、0.65μMと低下し、化合物2は検出限界以下となった。13日目の血中カリウムは2.8mEq/Lに増加し、GA3SとGAの血中濃度はそれぞれ61nM、11nMと低下した。18日目の血中カリウムは4.9mEq/Lと正常値に戻り、GA3SとGAは血中から検出されなくなった。

図3 正常SDラット (A, C) とMrp2欠損EHBR (B, D) でのglycyrrhetic acid (GA) 代謝産物の体内動態⁹⁾



GA (200mg/kg) をSDラットとEHBRに経口投与し、経時的に採血、採尿し、GAとその代謝産物をLC-MS/MSで分析、その血中濃度 (A, B) と尿中累積排泄量 (C, D) をプロットした。B, C, Dでは、それぞれのグラフ上部に低濃度部分を拡大した図を載せた。データは平均±標準誤差 (n=4)。3MGA: 3-monoglucuronyl-glycyrrhetic acid, compound 1: 22α-hydroxy-18β-glycyrrhetyl-3-O-sulfate-30-glucuronide, compound 2: 22α-hydroxy-18β-glycyrrhetyl-3-O-sulfate, GA3S: 18β-glycyrrhetyl-3-O-sulfate。

ヒトにおけるGL代謝産物の多施設横断研究⁹⁾

甘草が配合される漢方薬を服用した患者の血清および尿を用いて、GL代謝産物の濃度と偽アルドステロン症発症との関連を明らかにするための多施設後向き横断研究を行った。計97名の患者が登録された(年齢 60 ± 15 歳、男/女:14/83)。そのうち、血清からGAを検出したのは、67名(中央値122nM、5nM-1.8 μ M)、GA3Sを検出したのは68名(中央値239nM、2nM-4.2 μ M)あり、GL、3MGA、化合物1、2の検出例はなかった。GA3SおよびGA濃度と、血圧、浮腫との相関関係は認められなかった。血中GA3S濃度の高値は、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血清カリウム濃度の低値と関連したことから、GA3Sが甘草による偽アルドステロン症の原因物質である可能性が高まった。

ヒトにおけるGAからGA3Sへの代謝を担う酵素の同定⁹⁾

GA3Sは、GAから硫酸抱合化酵素による代謝を受けて生じると推定される。ヒトの肝臓における硫酸抱合化酵素(SULT)にはいくつかのサブクラスが存在するが、そのうちSULT1A1と2B1はGAとは反応せず、GAはSULT2A1によりGA3Sへと代謝されることを明らかにした。

おわりに

ヒトにおけるGL経口投与後の体内動態と偽アルドステロン症の発症について、以下のようにまとめられる。GLは腸内細菌によりGAへ加水分解されて吸収され、血液中では主にGAとして循環する。GAはアルブミン結合率が高いため糸球体ろ過されず、尿細管上皮細胞膜上に発現するトランスポーターにも認識されないために尿細管分泌もされず、尿中へは排泄されない。GAは肝臓において硫酸抱合化酵素SULT2A1により硫酸抱合反応を受けてGA3Sへと代謝され、一部は血中へ移行し、その他はMRP2を介して胆汁中へ排泄される。GA3Sは腸管内で腸内細菌により代謝されて再びGAとなり、一部は再び吸収されて腸肝循環し、吸収されなかった分が糞便中へ排泄される。したがって、肝機能が正常ならばGA3Sは血液中には蓄積しないが、MRP2の機能低下によりGA3Sの胆汁排泄が抑制されると、GA3S血中濃度が上昇する。GA3Sは尿細管上皮細胞膜上の有機アニオントランスポーターにより認識されて尿細管上皮細胞内へ移行し、 11β -HSD2を阻害する。その結果、余剰となったコルチゾルが鉱質コルチコイド受容体を刺激、 Na^+ の再吸収を促進する一方で K^+ の排泄が亢進し、低カリウム血症、偽アルドステロン症が発症する(図4)。

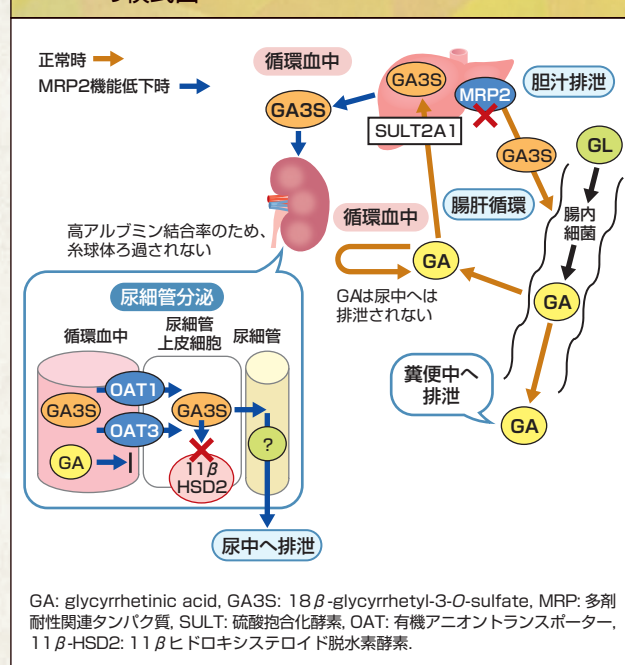
このことから、甘草を含む漢方薬使用時は、早期にGA3Sを血中から検出することで、偽アルドステロン症を

発症しやすい体質を診断できる可能性がある。またGAは血液中では大部分がアルブミンに結合しているために腎尿細管上皮細胞へ移行することができないが、低アルブミン血症時には遊離型のGAの濃度が高まり、単純拡散により細胞内へ移行して 11β -HSD2を阻害する可能性もある^{10, 11)}。一方、今回の研究で患者検体における尿中GA3Sの濃度はその血中濃度と比較すると低値であり⁹⁾、ラットでは検出できなかった未知GL代謝産物がヒトで存在する可能性は否定出来ないと考えている。今後も研究を続けていきたい。

〈謝辞〉

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業 JP17lk0310036、JP18lk0310049、JP19lk0310064の助成を受けて行われたものである。

図4 ヒトにおけるglycyrrhizin (GL) 経口投与後の体内動態と偽アルドステロン症発症メカニズムの模式図



【参考文献】

- Conn J, et al.: Licorice-induced pseudoaldosteronism: Hypertension, hypokalemia, aldosteronopenia, and suppressed plasma renin activity. JAMA 205: 492-496, 1968
- Edwards CR. Renal 11β -hydroxysteroid dehydrogenase: A mechanism ensuring mineralocorticoid specificity. Hormone Res 34: 114-117, 1990
- Monder C, et al.: Licorice inhibits corticosteroid 11β -dehydrogenase of rat kidney and liver: in vivo and in vitro studies. Endocrinol 125: 1046-1053, 1989
- Kato H, et al.: 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a major metabolite that causes licorice-induced pseudoaldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 80: 1929-1933, 1995
- Makino T, et al.: Down-regulation of a hepatic transporter multidrug resistance-associated protein 2 is involved in alteration of pharmacokinetics of glycyrrhizin and its metabolites in a rat model of chronic liver injury. Drug Metab Dispos 36: 1438-1443, 2008
- Makino T, et al.: 3-Monoglucuronyl-glycyrrhetic acid is a substrate of organic anion transporters expressed in tubular epithelial cells and plays important roles in licorice-induced pseudoaldosteronism by inhibiting 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 2. J Pharmacol Exp Ther 342: 297-304, 2012
- Morinaga O, et al.: Isolation of a novel glycyrrhizin metabolite as a causal candidate compound for pseudoaldosteronism. Sci Rep 8: 15568, 2018
- Ishichi K, et al.: 18 β -glycyrrhetyl-3-O-sulfate would be a causative agent of licorice-induced pseudoaldosteronism. Sci Rep 9: 1587, 2019
- Yoshino T, et al.: Identification of glycyrrhizin metabolites in humans and of a potential biomarker of licorice-induced pseudoaldosteronism: a multi-centre cross-sectional study. Arch. Toxicol 93: 3111-3119, 2019
- 嶋田沙織 ほか: 低アルブミン血症は抑肝散製剤による低カリウム血症のリスク因子である。臨床薬理 47: S219, 2016
- Yoshino T, et al.: Risk factors associated with pseudoaldosteronism in patients with chronic hepatitis: A retrospective cohort study. Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 124: 607-614, 2019

加齢性難聴の手足の冷えに 人參養榮湯が有効だった2症例

新潟県厚生農業協同組合連合会 長岡中央総合病院 耳鼻咽喉科 部長(新潟県) 田中 久夫

急速に聴力が低下した加齢性難聴患者の手足の冷えに対し、人參養榮湯が有効だった2症例について報告する。症例1は2週後、症例2は4週後より、冷えの自覚のほか、4分法における平均聴力レベルの改善も認められた。人參養榮湯には末梢循環改善作用があり、これにより、冷えだけでなく、聴力に対しても作用したことが考えられる。

Keywords 加齢性難聴、手足の冷え、人參養榮湯

はじめに

冷えは循環障害などが関係していると考えられ、女性や高齢者によく認められる症状である。しかしながら、西洋医学では疾患とは捉えられておらず、治療は主に漢方薬が使用される。一方、加齢性難聴も原因の一つとして血流障害による有毛細胞や神経細胞の障害が考えられているが、根本的な治療方法はない。筆者は日常診療において、従来治療だけでは効果が不十分な耳鼻科疾患のうち、背景に冷えなどの循環障害が認められる場合に人參養榮湯を併用することで、冷え以外の症状に改善がみられる症例を多数経験している。

今回、加齢性難聴患者の手足の冷えに対して人參養榮湯を投与したところ、冷えの自覚のほかに、4分法における平均聴力レベル(以下、聴力)が改善した2症例を報告する。

症例1 72歳、女性

以前から、難聴があったが放置していた。8ヵ月前に、腰椎の圧迫骨折を起して痛みが強く臥床する時間が長くなり、筋力もかなり低下してきた。1ヵ月経過したところから、聴力が著明に低下して会話も難しくなってきたことから、補聴器の相談にて当外来を受診した。車椅子でやってきたが、ものにつかまってやっと動ける程度の状態だった。聴力は右側65dB、左側67dBで、手足の冷えがあり、補聴器相談と人參養榮湯エキス細粒 7.5g/日の投与を行った。

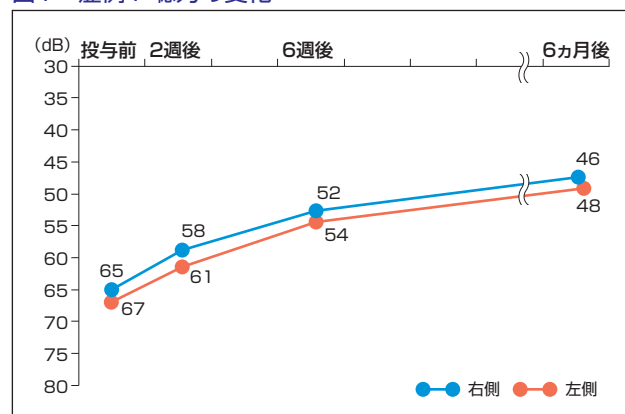
2週後、初診時より聞こえが良くなり、聴力は右側58dB、左側61dBと改善した。会話は補聴器を使用せずとも、1対1でゆっくり話すことで可能となり、歩行もゆっくりと平らなところで短時間であればできるようになった。

手足も以前より温かくなり、便通も改善して元気になった。6週後に再診したところ歩行もかなりできるようになり、聴力も右側52dB、左側54dBとなり、会話もさらに可能となってきた。本人の希望もあり、人參養榮湯の投与を継続し、6ヵ月が経過した再診時には歩行もかなりスムーズにできるようになり、聴力は右側46dB、左側48dBと改善し(図1)、骨折前と自覚的には大差ないほど改善した。人參養榮湯を服用してから体調が良くなっているため、本人の希望により現在も継続している。

症例2 82歳、女性

1年前、感冒後に肺炎を起こして当院呼吸器科に3週間入院した際、退院直前に、難聴が急速に進行したためコンサルテーションをもらった。紹介されたときは、鼓膜所見は正常で、ティンパノグラムAタイプ、滲出性中耳炎の所見はなく、聴力検査は右側62dB、左側60dBの感音難聴だった。難聴は以前よりあったが、入院してから急に進行したとのことだったが、肺炎の治療薬に内耳毒性の強い薬

図1 症例1 聴力の変化



剤はなかった。またこの症例も手足の冷えを以前から自覚しており、便通はやや便秘傾向だった。

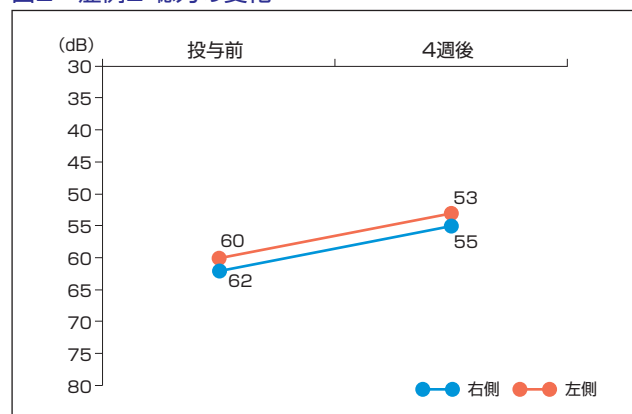
人參養榮湯エキス細粒 7.5g/日を投与したところ、4週後の再診時における聴力は右側55dB、左側53dBと改善し(図2)、会話も非常にしやすくなったとのことだった。体調も手足の冷えも改善して、歩行も速度や時間が改善した。便通も良くなり非常に具合が良いとのことで、本人の希望もあり現在も人參養榮湯は継続して服用している。肺炎もその後起きていない。また、軽度の血糖値とHbA1cの低下も認められた。

考 察

65歳以上の高齢難聴者は1,500万人超と推計され、また聴力を維持していたとしても60歳代の3人に一人は10年後に難聴を発症したと報告されている¹⁾。原因は明確にはなっていないが、生活習慣病や運動不足などによる血流障害が、活性酸素とともに有毛細胞や神経細胞に障害を与えると考えられている^{2, 3)}。加齢性難聴の問題として、単に聴力低下による支障だけでなく、うつや認知症の発症率、要介護リスク、死亡率などに関連し²⁾、心身全般の健康に影響を及ぼす恐れがある点が挙げられる。さらには早期介入が必要であるにもかかわらず、根本的な治療法はなく、補聴器の装着が推奨されているのが現状である。

一方、手足の冷えは加齢とともに増加し、平成28年の国民生活基礎調査における65歳以上の有訴率は人口千人当たり男性41.3人、女性65.2人と報告されている⁴⁾。原因として内分泌機能の低下や自律神経機能の低下、筋肉量が少ないことなどによる末梢循環不全が考えられる⁵⁾。また高齢者では、血管壁の硬化や基礎代謝の低下などの影響を受けるとの報告もある⁶⁾。冷えは便秘や不眠、肩こりなど心身の不調に影響を及ぼし、さらにTsuboiらの報告

図2 症例2 聴力の変化



では難聴リスクの増加との関連も示唆されている⁷⁾。しかしながら、西洋医学では重視されていないこともあり、診断基準や治療法は確立しておらず、人參養榮湯などの漢方薬が使用されることも多い。

今回、急速に聴力が低下した加齢性難聴患者の手足の冷えに人參養榮湯を投与したところ、症例1は2週後より、症例2は4週後より、冷えの自覚のほか、聴力の改善が認められた。聴力については、自覚的な改善だけでなく、4分法における両側の平均聴力レベルが2~4週で6~7dB、さらに症例1においては6ヵ月で約20dB改善した。冷えと難聴には共通して循環障害が関係しており、人參養榮湯の末梢循環改善作用⁸⁾により冷えだけでなく、難聴の回復も認められたのではないかと考える。また、2例とも歩行能力の改善が認められたことから、人參養榮湯のもつ骨格筋萎縮抑制作用⁹⁾や筋力改善作用¹⁰⁾を介した循環改善作用も期待できる。難聴に対しては、四物湯が抗酸化作用により有毛細胞を保護するとの報告もあり¹¹⁾、同じ構成生薬を含有し、酸化ストレス抑制作用¹²⁾をもつ人參養榮湯にも同様の作用を有する可能性がある。以上のことから、急速に聴力が低下した加齢性難聴患者に対し、手足の冷えを目標に人參養榮湯を試すべき薬剤の一つと考える。今後さらに症例数を増やして検討する予定である。

【参考文献】

- 1) 内田育恵 ほか: 全国高齢難聴者数推計と10年後の年齢別難聴発症率—老化に関する長期縦断疫学研究 (NILS-LSA) より. 日老医誌 49: 222-227, 2012
- 2) 増田正次: 高齢者の難聴. 日老医誌 51: 1-10, 2014
- 3) 染谷慎一 ほか: 運動と加齢性難聴. 化学と教育 65: 582-583, 2017
- 4) 厚生労働省: 平成28年 国民生活基礎調査の概況. p.41, 2017
- 5) 林 久恵 ほか: いわゆる下肢のむくみ・冷え性と理学療法. 理学療法 21 (6): 830-837, 2004
- 6) 棚崎由紀子 ほか: 冷え症女性高齢者におけるオイルマッサージによる皮膚血流量・表面温の変化. 日本看護技術学会第13回学術集会講演抄録集 194, 2014
- 7) Tsuboi S, et al.: Are cold extremities an issue in women's health? Epidemiological evaluation of cold extremities among Japanese women. Int J Womens Health 11: 31-39, 2019
- 8) 竹宮敏子 ほか: 人參養榮湯の末梢循環障害に対する臨床効果—指先容積脈波を加えた検討—. 薬理と治療 19: 3801-3808, 1991
- 9) Ohsawa M, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. Front. Parm. doi: 10.3389/fpar. 2018. 01400, 2018
- 10) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front. Nutr., 24 Sept 2018 doi: 10.3389/fnut.2018.00073
- 11) 菅原一真 ほか: 音響障害に対する漢方製剤の内耳保護効果—ゼブラフィッシュ側線器有毛細胞を用いたスクリーニングの結果から—. Audiology Japan 58: 599-600, 2015
- 12) 尾里納美 ほか: 漢方薬による細胞内酸化ストレス抑制効果についての細胞生物学的検討. 医学と薬学 71: 1605-1612, 2014

婦人科診療における人參養榮湯の有用性

聖マリアンナ医科大学 産婦人科学(神奈川県) 五十嵐 豪

人參養榮湯は体力低下、疲労倦怠、貧血などの効能を有し、婦人科領域において広く用いられている漢方処方である。当院では、働く女性が抱える様々な症状に対し、漢方治療も選択肢の一つとして患者に提案している。漢方の希望があった患者のうち疲労感(3例)、貧血(2例)、気虚(気力の低下、脱力:3例)に人參養榮湯を処方し、7例で症状の改善を認めた。今回の経験から人參養榮湯を含む漢方治療は、西洋医学的な治療を希望しない症例、西洋医学的治療の困難例や診断がつかない症例に対する“次の一手”として有用と考えられた。

Keywords 疲労感、貧血、気虚(気力の低下)、人參養榮湯

はじめに

近年、女性の社会進出などが増え、ライフスタイルが大きく変化している。それに伴い、働く女性の間では、ストレスやホルモンバランスの乱れにより月経前や更年期には肩こりや疲れやすさなど多種多様な症状が出現し、日常生活に支障をきたす場合がある。それら症状のすべてをゼロにすることは難しく、コントロールしていくことが重要であると考ええる。

当院では、働く女性が抱える様々な症状に対し、ホルモン補充療法、漢方、プラセンタ、サプリメントを選択肢とし、患者と相談しながら治療方針を決めている。今回は、漢方の希望があった患者のうち、疲労感や気虚(気力の低下)、貧血を伴う症例に人參養榮湯を処方し、奏効した症例を中心に報告する。

症例 1 46歳

【主 訴】 ホルモン補充療法に伴う倦怠感

【現病歴】 X-1年6月、脱毛に対する治療として、エストロゲン/黄体ホルモン配合剤(HRT)を処方し、同時に他院で処方された医療用育毛剤を併用した。

X-1年8月、脱毛は改善するも、白髪。黒髪にしたいとの強い希望があり、変わる期待をこめてHRTを継続。

X年4月、HRTで体がだるいとの訴えがあり、来院。

【経 過】 X年4月、体のだるさに対して人參養榮湯(7.5g/日)を処方。

X年6月、「調子が良くなった」とのこと。その後も患者の希望により服用継続中である。

症例 2 47歳

【主 訴】 だるい、肩こり、朝のこわばり、気持ちがついて行かない

【現病歴】 X年4月に当科初診。主訴よりリウマチを疑われるが結果は陰性。また、FSH:3.7mIU/mL、E2:103pg/mLのため、更年期障害とも断定できない。他院で過敏性腸症候群と診断され、桂枝加芍薬湯を服用中であり、サプリメントのエクオールも当科初診1週間前より服用していた。

【経 過】 患者にHRT・漢方・プラセンタのどれにするかを提案。漢方薬を選択したため、X年4月、桂枝加芍薬湯を中止し、エクオールとの併用で体のだるさ、気力の低下に対して人參養榮湯(7.5g/日)を処方。

X年6月、こわばり、肩こり、だるさが改善し、気力も付いた。その後、患者の希望により人參養榮湯とエクオールは継続服用中である。

症例 3 36歳

【主 訴】 月経前の疲れやすさ

【現病歴】 月経前症候群(PMS)に対して低用量エストロゲン・プロゲスチン配合剤(LEP)を服用しているが、月経前に疲れやすくなる。

【経 過】 X-2年10月、月経前の疲れに対し、当帰芍薬散(7.5g/日)を追加で処方。

X-1年8月、少し良くなったが、まだ月経前に疲れとのこと。以前、補中益気湯で下痢したとの訴えがあり、人參養榮湯(7.5g/日)に変更。

X年1月、イライラが減り、体が温まる気がする、調子

が良いとのこと。その後も患者希望により現在継続服用中である。

症例 4 45歳

【主 訴】 月経過多による貧血

【現病歴】 X-1年10月に子宮腺筋腫による月経過多によって貧血となり、内科より紹介にて当科初診。内科ではクエン酸第一鉄(以下、鉄剤)が処方されたが、「気持ちが悪くなるため飲めない」とのこと。

【経 過】 X-1年10月、鉄剤の代わりに人參養栄湯(7.5g/日)を単独で処方。

X-1年11月、Hb・血清鉄・フェリチン値が下がったため、人參養栄湯に併用で鉄剤を勧め、再度服用してもらった。

X-1年12月、Hb・血清鉄・フェリチン値が上昇。人參養栄湯と併用で鉄剤も飲めるようになったとのこと。

X年6月、症状改善のため、両薬剤の服用は中止となった(表1)。

症例 5 50歳

【主 訴】 疲れやすい、息切れ、眠れない

【現病歴】 X-1年6月、疲れやすい、息切れ、眠れないと訴え来院。

表1 症例4の経過

	X-1年9月	X-1年10月	X-1年11月	X-1年12月	X年2月	X年6月
Hb(g/dL)	8.1	9.1	8.4	10.3	12.4	14.6
血清鉄(μg/dL)	10	—	9	18	81	123
フェリチン(ng/mL)	5.5	1.5	1.3	3.0	11.4	16.8
備 考	内科受診時鉄剤を処方される。	当科受診。鉄剤は気持ち悪くなるため、飲めない→人參養栄湯のみ服用開始	検査値やや悪化。鉄剤を勧め、再度服用。	人參養栄湯の併用により鉄剤の服用が可能となる(気持ち悪さはなし)。		両薬剤中止

表2 症例5の経過

	X-1年5月	X-1年6月	X-1年8月	X-1年11月	X-1年12月	X年5月
Hb(g/dL)	10.4	—	12.3	—	13.6	13.8
備 考	定期健診時の値	鉄剤苦手→人參養栄湯のみ服用開始。	眠れる、息切れ・だるさ改善。	鉄剤を勧め、再度服用。	鉄剤は飲めなかったため、中止。	症状、Hb値改善。人參養栄湯は継続中。

X-1年5月の定期健診結果でHb: 10.4g/dLと若干低く貧血傾向であったため、鉄剤を提案するも、苦手とのこと。

【経 過】 X-1年6月、貧血と体のだるさに対して、人參養栄湯(7.5g/日)単独で処方。

X-1年8月、眠れるようになり、息切れ・だるさも改善。

X-1年11月、必要性を説明し鉄剤の併用を提案、了承いただき服用を開始した。X-1年12月、鉄剤は続けられなかったとのことで、鉄剤は服用中止。X年5月、症状、Hb値は改善するも、患者の希望により人參養栄湯はその後継続服用中である(表2)。

症例 6 52歳

【主 訴】 更年期障害・うつ

【現病歴】 子宮摘出術を受け、X-4年よりエストロゲン単独療法(ERT)を開始。

また、プラセンタ注射による治療を週2回受けている。

【経 過】 X-1年9月、職場でのいじめが始まり、うつ気分。抑肝散(7.5g/日)を服用開始。X-1年11月、気力が落ちたとの訴えがあり、人參養栄湯(7.5g/日)に変更。

X年4月、不眠が出現し、人參養栄湯に加味帰脾湯(2.5g/日、眠前)を追加。

X年6月、処方の変更せず、加味帰脾湯を増量(7.5g/日)。現在経過観察中。

症例 7 49歳

【主 訴】 不安、動悸、手足の震え、筋肉のけいれん

【現病歴】 X-2年5月、動悸、脱力、のぼせ、情緒不安定とのことで、HRTを提案するも拒否。

プラセンタと桂枝加竜骨牡蛎湯(7.5g/日)、エチゾラムを頓用で開始。その後症状改善。

X-1年8月、加味逍遙散開始。2週間後、身体に合わないとのことで、気虚の改善を目標として、人參養榮湯に変更するも、体が熱い、眠気が出る、不安に効かないとのことで中止。夫からの迫害を受けているなどの被害妄想やその他精神症状が強くなり、婦人科での治療が難しくなったため、精神科へ紹介。

症例 8 34歳

【主 訴】 薬剤性更年期様症状、月経痛

【現病歴】 X-2年4月、他院より紹介で当院初診。両側卵巣腫瘍、子宮内膜症でジェノゲストを服用中。減量すると月経痛が強くなり、イライラする。また手術、LEPでの治療は拒否した。プラセンタ、漢方、サプリメントを提案。プラセンタと漢方薬の治療を希望したため、プラセンタ注射(週1回)と当帰芍薬散(7.5g/日)の併用で治療を開始した。

X-2年5月、効果不十分のため、当帰芍薬散を香蘇散に変更。

X-2年8月上旬、効果不十分のため、香蘇散を人參養榮湯に変更。

その後2週毎に症状に合わせ桂枝加竜骨牡蛎湯、抑肝散、加味帰脾湯、柴胡加竜骨牡蛎湯、桂枝茯苓丸加薏苡仁、当帰四逆加呉茱萸生姜湯、五苓散などに変更。

X年5月上旬より、人參養榮湯をベースに処方することで、症状が落ち着き始め、その後経過観察中。

考 察

人參養榮湯は体力低下、疲労倦怠、貧血などの効能を持ち、婦人科領域においては、貧血¹⁾、冷え²⁾、抗癌剤による骨髄抑制^{3, 4)}などで処方されてきた。

今回の症例は、症例1~3が疲労感に、症例4~5は貧血に、症例6~8は気力の低下、脱力などの気虚に対して人

參養榮湯を処方した。結果、8例中7例で症状が改善し、1例は望んだ効果が得られなかった。人參養榮湯には末梢循環改善作用⁵⁾や血小板凝集抑制作用⁶⁾があり、冷えがある患者は体が温まるので良いが、冷えがない患者では温まり過ぎて熱くなってしまうことがあると考えられた。

また、症状改善までの投与期間として疲労感²⁾は2ヵ月、貧血・気力の低下は6ヵ月くらいが目途であると考えられた。そのため、比較的長く服用してもらう必要がある。当院では、患者と話しながら一緒に治療方針を決定し、患者も納得して治療を続けているため、主観ではあるが比較的アドヒアランスが良いのではないかと感じる。

婦人科疾患に対してはHRTを中心とした治療が行われるが、HRTだけでは効果不十分な場合やHRTに抵抗のある患者もおり、そういった場合に漢方薬を処方することは非常に有用な選択肢である。

結 語

今回の症例より、疲労感、貧血、気力の低下に対し、人參養榮湯は有効であった。また、西洋医学的な治療を希望しない、西洋医学的な治療継続困難、診断がつかない症例に対しても、漢方薬である人參養榮湯は次の一手として有用であると考えられた。

【参考文献】

- 1) 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨牀と研究 72: 2605-2608, 1995
- 2) 伊藤 誠 ほか: 「冷え症」に対する人參養榮湯の臨床効果. 基礎と臨床 27: 3311-3316, 1993
- 3) 鈴木光明 ほか: 卵巣癌化学療法に伴う血小板減少に対する人參養榮湯の効果. 産科と婦人科 58: 2437-2441, 1991
- 4) 小田隆晴 ほか: 婦人科癌化学療法による骨髄抑制に対する人參養榮湯の使用経験. 山形県病誌 38: 6-9, 2004
- 5) 竹宮敏子 ほか: 人參養榮湯の末梢循環障害に対する臨床効果 一指先容積脈波を加えた検討. 薬理と治療 19: 3801-3808, 1991
- 6) 吉崎和幸 ほか: 人參養榮湯の膠原病患者不定愁訴に対する臨床効果. 新薬と臨牀 41: 1678-1687, 1992



マウスマイクログリアにおける
白朮の抗炎症作用について森永 明倫¹⁾、河村 菜実子²⁾、勝浦 五郎²⁾、浅川 明弘²⁾、乾 明夫³⁾

1) 東京女子医科大学 東洋医学研究所

2) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 心身内科学分野

3) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 漢方薬理学講座

要旨

マウスマイクログリア細胞株であるMG6細胞を用いて、リポポリサッカライド(LPS)による炎症性サイトカイン tumor necrosis factor- α (TNF- α) およびinterleukin-1 β (IL-1 β) mRNAの発現上昇に対する白朮およびその主要成分であるアトラクチレノリドⅢの作用を検討した。その結果、白朮およびアトラクチレノリドⅢによってLPSによるTNF- α およびIL-1 β mRNAの発現の増加が有意に減少した。これらの結果から、白朮には脳内炎症を抑制する作用があることが明らかになった。

はじめに

脳の炎症反応は主にマイクログリアによって調節され、様々な中枢神経系の機能の調節に関連している。特に、脳内炎症は、アルツハイマー病などの神経変性疾患、統合失調症およびうつ病などの病態と深く関わっていることが明らかになりつつある¹⁻⁴⁾。さらに、視床下部での微小炎症は肥満症などの代謝性疾患の発症と関連していることが明らかになっている⁵⁾。

生薬は多様な薬理作用を持ち、様々な疾患の治療薬として使用されている。しかし、生薬の有効成分の同定ならびに薬効・薬理作用のメカニズムに関する報告は少ない。そこで、本研究では、マウスのマイクログリア細胞株であるMG6細胞を用いて、白朮の抗炎症作用について検討し、その主要成分であるアトラクチレノリドⅢの効果についても検討した。

実験方法

1. MG6細胞

理化学研究所から分与されたマウスマイクログリアの cell lineであるMG6細胞の培養は、過去の報告に従って行った^{6, 7)}。MG6細胞を10% fetal bovine serum (FBS, Thermo Fisher Scientific Inc.)、1% antibiotic-antimycotic solution (Thermo Fisher Scientific Inc.)、100 μ M β -mercaptoethanol (ナカライテスク株式会社)

および10 μ g/mL insulin (Thermo Fisher Scientific Inc.)を含んだDulbecco's modified Eagle's medium (Thermo Fisher Scientific Inc.)で 1×10^5 cells/mLに調整し、poly-D-lysine-coated 10-cm dish (Thermo Fisher Scientific Inc.)にまき、37℃ 5%炭酸ガスインキュベーターで5~7日間培養した。さらに、MG6細胞をpoly-D-lysine-coated 6-well plates (Thermo Fisher Scientific Inc.)に 1×10^5 cells/mLでまきなおし、3~4日間培養し、実験に使用した。

2. 白朮、蒼朮およびアトラクチレノリドⅢの適用

MG6細胞に白朮 (50, 500ng/mL, クラシエ製薬株式会社) または蒼朮 (50, 500ng/mL, クラシエ製薬株式会社) を16時間適用した後に、LPS (5ng/mL, シグマ) を3時間適用し、細胞を回収した。次に、MG6細胞にアトラクチレノリドⅢ (10, 30, 100 μ M, クラシエ製薬株式会社) を16時間適用した後に、LPS (5ng/mL) を3時間適用し、細胞を回収した。

3. Reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法

過去の報告⁸⁾に従ってRT-PCR法を用いて、tumor necrosis factor- α (TNF- α) およびinterleukin-1 β (IL-1 β) 発現を検討した。MG6細胞のtotal RNAはRNeasy mini kit (QIAGEN N.V.)を用いて抽出し、cDNAはVerso cDNA Synthesis Kit (Thermo Fisher Scientific Inc.)を用いてtotal RNAサンプル(1 μ g)から合成した。リアルタイムRT-PCRは、Thermal Cycler Dice Real Time System (Takara Bio Inc.)で、FastStart SYBR Green Master (Roche Molecular Systems, Inc.)を用いて行った。それぞれのmRNA発現はglyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH)で補正した。使用したprimerは、GAPDH: Forward 5'-TGCACCACCAACTGCTTAGC-3', Reverse 5'-GGATGCAGGGATGATGTTCTG-3', TNF- α : Forward 5'-CTGTGAAGGGAATGGGTGTT-3', Reverse 5'-GGTCACTGTCCCAGCATCTT-3', IL-1 β : Forward 5'-CTCCATGAGCTTTGTACAAGG-3', Reverse 5'-TGCTGATGTACCAGTTGGGG-3',である。

4. データ解析

データはmean $\pm$ SEMで表した。データの統計解析はStudent's *t*-testを用いた。

結果

1. LPSによるIL-1 β およびTNF- α mRNA発現増加に対する白朮および蒼朮の作用(図1-2)

LPSの適用によってIL-1 β およびTNF- α mRNA発現の著明な増加が認められた。そのLPSによるIL-1 β mRNA発現の増加は、白朮 50および500ng/mLの適用によって、それぞれLPS反応の48%および28%にまで、有意に抑制された。また、蒼朮では、IL-1 β mRNA発現の増加に対して、50ng/mLの適用では効果がなく、500ng/mLの適用でLPS反応の26%にまで有意な抑制が認められた。さらに、LPSによるTNF- α mRNA発現の増加は、白朮、50および500ng/mLの適用によって、それぞれLPS反応の69%および66%にまで、有意に抑制された。また、蒼朮では、TNF- α mRNA発現の増加に対して、50ng/mLの適用では効果がなく、500ng/mLの適用でLPS反応の52%にまで有意な抑制が認められた。

2. LPSによるIL-1 β mRNA発現増加に対するアトラクチレノリドⅢの作用(図3)

LPSの適用によるIL-1 β mRNA発現の著明な増加に対するアトラクチレノリドⅢの作用について検討した。アトラクチレノリドⅢ、10 μ Mでは効果は認められなかった

図1 MG6細胞でのLPSによるIL-1 β mRNA発現増加に対する白朮と蒼朮の抑制作用

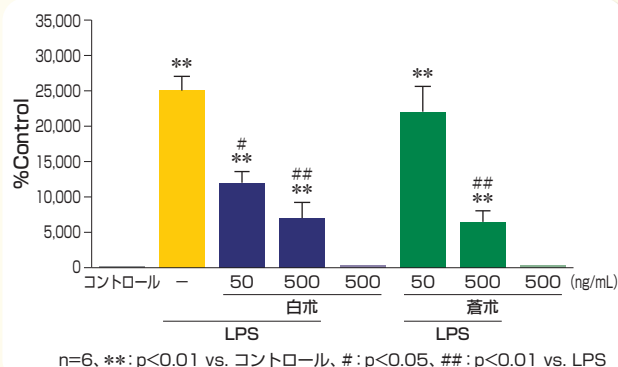


図2 MG6細胞でのLPSによるTNF- α mRNA発現増加に対する白朮と蒼朮の抑制作用

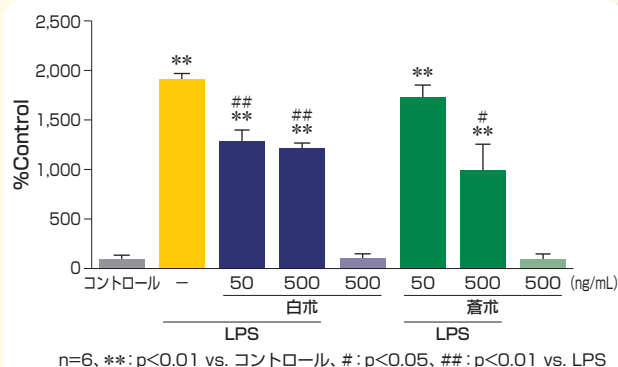
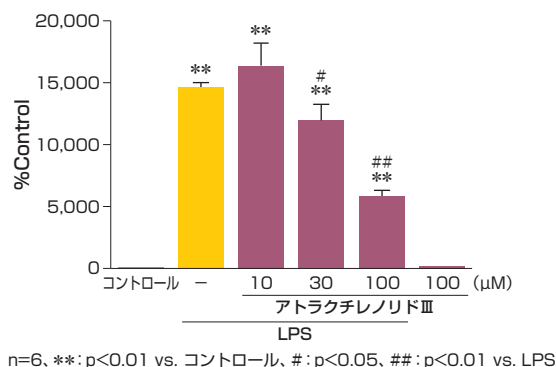


図3 MG6細胞でのLPSによるIL-1 β mRNA発現増加に対するアトラクチレノリドⅢの抑制作用



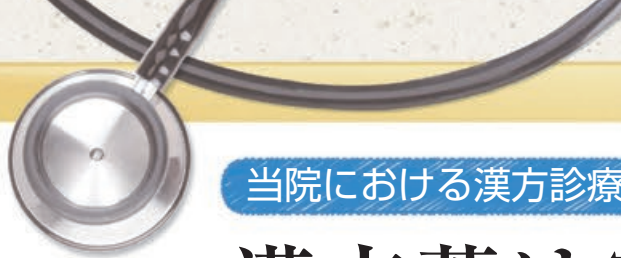
が、30および100 μ Mの適用によって、LPSの反応がそれぞれ82%および40%にまで有意に抑制された。

考察

今回の実験で、マウスマイクログリアのLPSによる炎症性サイトカインであるIL-1 β およびTNF- α mRNA発現増加が白朮によって有意に抑制されることが明らかになった。また、白朮による抗炎症作用は蒼朮よりも強力である可能性が考えられるが、有効成分の含有率の違いがこの結果に影響している可能性もある。さらに、白朮の主要成分であるアトラクチレノリドⅢによってもLPSによるIL-1 β mRNA発現の増加が有意に抑制された。今回の検討で、白朮には脳内炎症を抑制する作用があることが明らかになった。これまでの報告で、白朮および蒼朮はマクロファージでのLPSによる炎症反応を抑制することが報告されている⁹⁾。これらの結果から、両生薬は末梢および中枢神経系で抗炎症作用を発現することが明らかになった。今後は、生薬の適正な対象疾患の選定ならびに用法・用量の決定のためには、この作用の細胞内メカニズムを明らかにし、さらに、病態モデル動物での有効性を検討することが重要になると思われる。

【参考文献】

- 1) Selles MC, et al.: Brain inflammation connects cognitive and non-cognitive symptoms in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 64: S313-S327, 2018
- 2) Khandaker GM, et al.: Inflammation and immunity in schizophrenia: implications for pathophysiology and treatment. Lancet Psychiatry 2: 258-270, 2015
- 3) Dantzer R, et al.: From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 9: 46-57, 2008
- 4) Hennessy EJ, et al.: Targeting toll-like receptors: emerging therapeutics? Nat Rev Drug Discov 9: 293-307, 2010
- 5) Tang Y, et al.: Hypothalamic microinflammation: a common basis of metabolic syndrome and aging. Trends Neurosci 38: 36-44, 2015
- 6) Takenouchi T, et al.: Inhibitory effects of U73122 and U73343 on Ca²⁺ influx and pore formation induced by the activation of P2X7 nucleotide receptors in mouse microglial cell line. Biochim Biophys Acta 1726: 177-186, 2005
- 7) Nakamichi K, et al.: Suppressive effect of simvastatin on interferon-beta-induced expression of CC chemokine ligand 5 in microglia. Neurosci Lett 407: 205-210, 2006
- 8) Yamada N, et al.: Orexins increase mRNA expressions of neurotrophin-3 in rat primary cortical neuron cultures. Neurosci Lett 450: 132-135, 2009
- 9) Shimato Y, et al.: Comparison of byakujutsu (Atractylodes rhizome) and sojutsu (Atractylodes lancea rhizome) on anti-inflammatory and immunostimulative effects in vitro. J Nat Med 72: 192-201, 2018



当院における漢方診療の実際

漢方薬は完全な配合剤であり “究極の薬剤”でもある

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 寺山 靖夫 先生

1979年 岩手医科大学医学部 卒業、慶應義塾大学医学部 内科学教室 入局
1990年 米国Baylor医科大学 神経内科 Research Associate
1999年 横浜市立脳血管医療センター 神経内科 医長
2003年 岩手医科大学医学部 神経内科学講座
(現：内科学講座 神経内科・老年科分野) 教授
2016年 慶應義塾大学医学部 神経内科 客員教授
2019年 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



都心からほど近く、多数の観光スポットがあることもでも知られている湘南地区にある神奈川県藤沢市では、活力ある環境共生型の都市形成を目指す「健康と文化の森地区」のまちづくり構想が進んでいる。医療法人社団 健育会 湘南慶育病院は同地区に立地し、「健康」の担い手として2017年に開設された。

同院の寺山靖夫先生は、岩手医科大学医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野の教授を2019年3月に退官され、現在は同院の副院長/脳神経センター長としてご活躍である。

今回は、同院を紹介するとともに、これからの脳神経内科医療における漢方への期待など、寺山先生のお考えをお聞かせいただいた。

まちづくりの中核となる医療機関として 開設された当院

神奈川県藤沢市は、1999年からまちづくりの一環として「健康と文化の森地区」構想に取り組んでいます。近隣にある慶應義塾大学湘南藤沢キャンパス(SFC)が「文化」を担い、「健康」の担い手として当院が2017年11月に開設されました。当院は、民間の医療法人健育会グループの一員ですが、SFCとの連携を重視し、慶應の「慶」と健育会の「育」、地域を表す「湘南」を組み合わせて湘南慶育病院と命名されました。

当院は「健康と文化の森」構想の中核施設となる病院であり、SFCとの連携による健康増進・抗加齢医学などの最先端の研究を推進していることに加え、ICTを活用した高齢者見守りサービスやロボットリハビリテーションなど、これからの医療を見据えた最新かつユニークな研究にも取り組んでいます。2020年からは慶應義塾大学看護医療学部の研修指定病院にもなる予定です。

また、当院は一般病床(30床)だけでなく、回復期リハビリテーション病棟(100床)、地域包括病棟(50床)と療養病棟(50床)を有しており、患者さんが急性期・回復期・慢性期のどの時期にあっても対応できることも大きな特徴です。

脳神経センターが脳神経疾患を包括的にケア

当院が立地する湘南東部医療圏は、人口の増加と高齢者の増加にともない脳神経疾患の有病率が上昇しています。そこで当院では、脳出血や脳梗塞などの「脳卒中」、片頭痛や緊張型頭痛などの「頭痛」、さらには「認知症」やパーキンソン病などの「神経変性疾患」など多彩な脳神経疾患の患者さんを包括的に対応するために「脳神経センター」を開設しました。当センターでは、われわれ脳神経内科医はもちろんのこと、精神科や心療内科などの他診療科の医師、リハビリテーションスタッフ、看護師、医療ソーシャルワーカーなどの職種がチームとなって、共通のコンセプトの下で患者さんのQOLの向上に取り組んでいます。

また、検診にも注力しており、脳ドックや人間ドックのデータを用いた研究も進めています。従来は、これらの検診の最終的なゴールが曖昧なところがありましたが、脳神経疾患の発症には生活習慣が大きく影響していることが明らかにされてきたことから、検診データを活用しながら脳神経疾患の予防と治療をトータルに診療できることを目指しています。

現在、脳神経内科外来では専門医が毎日診療しています。さらに、当院の総合診療科を受診される患者さんで脳

神経疾患の患者さんもしっかりと診療するための院内体制を整えています。

地域医療については、地域の限られた医療資源を活用しながら地域の医療機関との良好な関係による連携が求められていますが、当院は回復期リハビリテーション病棟を有していることから、かかりつけ医療機関や急性期医療を担っておられる医療機関からご紹介をいただく患者さんも多く診療しています。

脳神経疾患治療において有用な漢方薬

当院では、漢方治療も積極的に取り入れています。その一つが、頭痛の治療に用いる葛根湯です。葛根湯は風邪薬の印象が強くありますが、頭痛の治療にも有用です。

私が医学部を卒業した当時の医療において、漢方はまだ程遠い存在だったのですが、そのような中で私自身が漢方を日常診療の中に組み入れるようになった疾患が頭痛でした。当時、頭痛に対して強い関心がありましたので、肩こり頭痛や片頭痛の治療に対する漢方治療を勉強したことが、漢方との付き合いの始まりでした。頭痛の治療に用いられる漢方薬はいくつもありますが、中でも有用性を実感したのが葛根湯でした。

その他の脳神経疾患に対する漢方薬には、認知症に対する抑肝散、慢性硬膜下血腫に対する五苓散など数多くありますが、私が特に注目している一つが、フレイル・サルコペニアにも有用で、脳卒中患者さんの転倒・転落を予防できる可能性がある人参養栄湯です（詳細は、p.3～p.8をご参照ください）。

認知症治療にも漢方が不可欠な存在

高齢化の急速な進展に伴い認知症患者さんは著しく増加しており、われわれ脳神経内科医にとっては避けて通ることができない重要な疾患です。認知症治療にも漢方が応用されていますが、その中でも欠かすことのできない処方の一つに抑肝散があります。抑肝散は、認知症の周辺症状など様々な症状に効果があります。

また、パーキンソン病患者さんの譫妄などの精神症状に対しても抑肝散は有用です。譫妄の治療に用いられる西洋薬はパーキンソン症状を引きおこしたり増悪させるおそれがありますが、抑肝散はパーキンソン病を悪化させることなく譫妄を治療できる薬剤であることを確認しています。

漢方を治療に組み入れることで医療連携も円滑に

認知症の治療で印象に残る症例をご紹介します。ある医



師会の役員をされている先生からご紹介いただいた患者さんで、イライラや不安、譫妄などの症状も現れており、多種類の薬剤が処方されていました。さらに、患者さんのご家族にも看護・介護に伴う不安やイライラがみられ、精神的に追い詰められている状況にありました。そこで抑肝散を処方し、ご家族と相談をしながら、従来から服用されていた薬剤を少しずつ減らしていきました。そうすると患者さんの状態が徐々に落ち着いてこられたのですが、それに伴ってご家族も精神的に落ち着いてこられたのです。ご紹介いただいた先生が驚かれたことは言うまでもありませんが、私自身も“漢方の力”を実感しました。

その先生の働きかけによって医師会でも積極的に認知症の診療に取り組まれるようになり、さらには円滑な医療連携にもつながりました。

漢方薬は“究極の薬剤”である

高齢者医療においてポリファーマシーが問題となっています。現在は、高血圧症の患者さんであれば降圧薬を、糖尿病患者さんであれば血糖降下薬を、というような治療が行われています。しかし、それは“臨時的治療”であり、いくなれば空いている“穴”を一つずつ塞いでいこうという考え方に基づく治療です。しかも穴が多ければ、当然ながら使用する薬剤も増えてしまいます。これからは少ない薬剤数でいくつもの穴を塞ぐことができる薬剤が求められます。

近年、生活習慣病の治療薬に配合剤が増えていますが、まさに西洋医学が漢方に近づきつつある状況を表しているようにも思います。しかも、漢方薬は完全な配合剤であり、長年の経験に基づいて多くの要因に対応することができる“究極の薬剤”ではないか、とも考えられます。

漢方がさらに大きく発展するために、私も脳神経内科領域の立場からお手伝いをし続けたいと考えています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：小林 淳