

# Journal of Oriental Pharmacy and Pharmacology 漢方

## Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第7回)

## 明らかにされつつある 人参養栄湯の新たな可能性 ～COPD患者のフレイルに対する 人参養栄湯の有用性～

## 漢方臨床レポート

- ▶ 急性期病院のNSTにおける人参養栄湯の使用効果
- ▶ COVID-19流行下における補剤の奏効例
- ▶ 妊婦貧血に対する鉄剤内服と人参養栄湯併用の効果について  
【文献レビュー】
- ▶ 症例報告: StageⅢ結腸癌の高齢患者における  
人参養栄湯と組み合わせたCAPOXの術後補助化学療法レジメン  
【文献レビュー】
- ▶ 生理不順に八味地黄丸(丸剤)が奏効した2症例

# CONTENTS

## ▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第7回)

明らかにされつつある人參養栄湯の新たな可能性

～COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～ … 3

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

## ▶ 漢方臨床レポート

急性期病院のNSTにおける人參養栄湯の使用効果 … 9

社会福祉法人 恩賜財団 済生会横浜市東部病院 患者支援センター長 谷口 英喜

COVID-19流行下における補剤の奏効例 … 12

ミディ漢方医院福岡 石束 麻里子

妊婦貧血に対する鉄剤内服と

人參養栄湯併用の効果について … 14

社会医療法人 宏潤会 大同病院 産婦人科 加藤 奈緒

## 【文献レビュー】

症例報告：StageⅢ結腸癌の高齢患者における

人參養栄湯と組み合わせたCAPOXの

術後補助化学療法レジメン … 17

大阪市立総合医療センター 消化器外科 青松 直撥

## 【文献レビュー】

生理不順に八味地黄丸(丸剤)が奏効した2症例 … 20

所沢秋津診療所 平林 多津司

## ▶ 総説

フレイルの合併に注目した難治性めまい治療

—めまい集団リハビリテーションと人參養栄湯の併用療法— … 23

横浜市立みなと赤十字病院 めまい平衡神経科 部長 新井 基洋

## ▶ BASIC RESEARCH 1

芋焼酎の有効成分ゲラニオールは血糖降下作用 … 29

鄭 凱駿<sup>1)</sup>、宇都 奈々美<sup>1)</sup>、神 弥香<sup>1)</sup>、小林 由基<sup>1)</sup>

安宅 弘司<sup>1)</sup>、奥津 果優<sup>2)</sup>、乾 明夫<sup>1)</sup>

1) 鹿児島大学大学院 歯学総合研究科 漢方薬理学講座

2) 鹿児島大学 農学部附属・焼酎発酵学教育研究センター 焼酎製造学部門

## ▶ BASIC RESEARCH 2

抑肝散加陳皮半夏の不眠症に対する

作用機序と副作用について … 32

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、藤田 日奈、高橋 隆二

## ▶ 学会レポート

第37回和漢医薬学会学術大会 スポンサー・シンポジウム

フレイルと漢方薬 —高齢者疾患を中心として— … 34

東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎

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

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 客員教授

大澤 匡弘

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授

相良 博典

昭和大学病院長／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 教授

## ▶ 特別企画 医局紹介

より良き医療を患者さんに還元することを目指して … 38

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

教授/昭和大学病院 病院長 相良 博典 助教 平井 邦朗

phil漢方

No. 81

(2020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いただきますようお願い申し上げます。

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第7回)

# 明らかにされつつある 人参養栄湯の新たな 可能性

～COPD患者のフレイルに対する  
人参養栄湯の有用性～

▶ プロフィール **相良 博典** 先生 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

1987年 獨協医科大学 医学部 卒業  
 1992年 順天堂大学 免疫学講座  
 1993年 獨協医科大学大学院 医学博士課程 修了  
 1995年 英国サザンプトン大学 免疫薬理部門留学  
 2001年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 講師  
 2007年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 准教授  
 2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 主任教授  
 2013年 昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 主任教授  
 2016年 昭和大学病院 呼吸器センター長 兼任  
 2017年 昭和大学病院 内科学講座 講座主任、副院長 兼任  
 2020年 昭和大学病院 病院長 兼任  
 現在に至る。

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)は、主に長期の喫煙習慣によって生じる疾患であり、世界的に主要な死亡原因の1つである。しかし、疾患認知度の低さから、多くの患者は治療介入される時点ですでに重症化しているだけでなく、高頻度にフレイル・プレフレイルを合併することから、その対策は急務である。

「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 教授の相良博典先生は、フレイルに広く使用されている人参養栄湯に注目され、COPD患者のフレイルへの介入方法の一つとして検討を重ねておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第7回は、相良博典先生に今般公表されたご自身の研究成果を踏まえ、フレイルを伴うCOPDに対する人参養栄湯の有用性と、これからのCOPD診療における人参養栄湯の可能性をお伺いした。

## COPDの現状と問題点

┃—COPDの死亡者数は減少の傾向がなかなか見えません。

**相良** 慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary

Disease: COPD)は世界における死亡原因の第3位にもなっています。わが国においても喫煙率は低下していると言われてはいるものの、COPDの有病率と死亡率が未だに高く、今後もさらに増加することが予想されています。近年、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)や長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬(LABA)などの有効な治療薬が登場したにもかかわらず、

明らかにされつつある人參養栄湯の新たな可能性～COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～



未だに18,000人/年の方が亡くなっておられます<sup>2)</sup>。

COPDの大きな問題点は、受診率が低く大半の患者さんが未診断で適切な治療を受けていないことです。COPDの患者数は530万人と推定されていますが<sup>3)</sup>、その9割近くはCOPDの潜在患者さんなのです。そのような方の多くは、呼吸機能が低下し重症化してからようやく医療機関を受診されるのですが、その時点からの治療介入では、破壊された肺胞がもとに戻ることはありません。実際に、医療機関を受診された時点ですでに重症化しており、“なんで今まで放っておいたの?”と思わず言いたくなるような患者さんも珍しくないのです。

COPDのもう一つの問題点は、併存症が多いことです。心疾患、糖尿病、脂質異常症や骨粗鬆症など何らかの併存症を有する割合は97.7%で、53.5%は4つ以上の併存症を有しているとの報告もあります<sup>4)</sup>。言うなれば、COPDは病気の宝庫なのです。しかも併存症の病態は多彩で、その中には、身体活動性の低下に伴ううつ症状、四肢筋力の低下に伴う筋萎縮などもあり、さらに運動能力が低下することで患者QOLは低下するというように、フレイルが大きな問題となっています。

このほかにも、COPDはとくに増悪した場合に膨大な医療費がかかることから、医療経済においても大きな負担となっています。

―なぜ、COPD患者さんは受診率が低いのですか。

**相良** 背景には、COPDの認知度の低さがあります。COPDの発症原因の大半は喫煙であり、喫煙を始めてからCOPDの発症までに凡そ20～30年を要します。その間に呼

吸機能は徐々に低下し、咳や痰、息切れなどの症状が現れているのですが、“年のせい”と見過ごされてしまっているのです。

身体活動性は20～30歳をピークに、その後40歳を過ぎる頃には著しく低下が進みますが、呼吸困難の出現よりも早期に生じることに加え<sup>5)</sup>、わが国は世界的にも非活動的な人種であるという特徴があります<sup>6)</sup>。つまり、動かないから息苦しさはわかりにくいことが、受診の遅れ、診断の遅れの要因にもなっています(図1)。患者さんは症状が慢性化するようになると医療機関を受診されますが、症状が間歇的にしか現れない状態ではなかなか受診されません。

また、他の診療科を受診した患者さんが“息切れ”を訴えるため肺機能を検査したところ、COPDが疑われて呼吸器内科に紹介されるケースもかなりあります。循環器内科や消化器内科に比べて呼吸器内科の専門医が少ないことやスパイロメータの普及率が低いこともあり、X線やCTで肺の異常が指摘された時点ではCOPDがかなり進行している状態ということもあります。

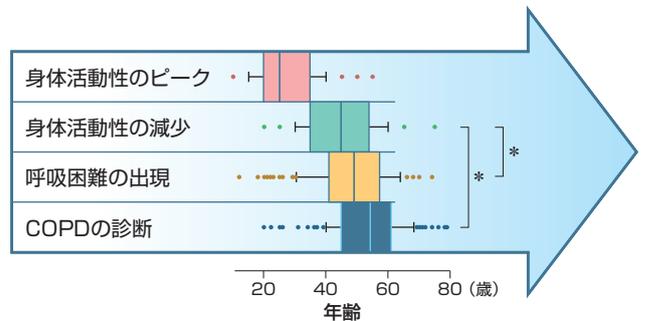
―COPDの認知度を高めるための啓発活動の必要があります。

**相良** 平成25年度から開始された「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」では、COPDをがん、循環器疾患、糖尿病と並んで対策を必要とする主要な生活習慣病として取り上げており、25%の認知度(平成23年度)を10年後には80%にすることを目標に掲げています<sup>7)</sup>。

医療機関での普及・啓発およびCOPD患者さんの拾い上げも必要です。病院当たりの呼吸器専門医数が多い都道府県ではCOPD死者数は少ないとの報告があることから<sup>8)</sup>、

図1 | COPDにおける身体活動性

身体活動性の低下は、呼吸困難やCOPDの診断よりも早期に生じる



対象: COPD患者129名(平均年齢61歳)、SHS (Sedentary healthy subjects) 29名(平均年齢61歳)

方法: COPD患者およびSHSにおいて、生存期間PAをQUANTAPシステムを用いて比較した。COPDおよびSHSを有する患者は、肺機能、運動および四頭筋耐久性試験を受け、身体活動性レベルにおける3軸加速度計とVoorripsアンケートで評価した

\*: p<0.001, Mann-Whitney U-test  
Gouzi F, et al.: Arch Phys Med Rehabil 92: 1611-1617, 2011

医療機関での普及・啓発活動の必要性が窺えます。

また、GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)の重症度分類<sup>9)</sup>で、たとえStage Iであっても患者さんは息切れを感じています。また、息切れの訴えがなくても、“階段や坂道をのぼるときに苦しい”“早く歩く人と一緒に歩くと苦しい”とおっしゃる方がかなりいらっしゃいます。単に“調子はどうですか”とお聞きするだけでなく、丁寧な問診によってCOPDを拾い上げることも必要です。

—COPDの診断の遅れは患者さんの予後にどのように影響しますか。

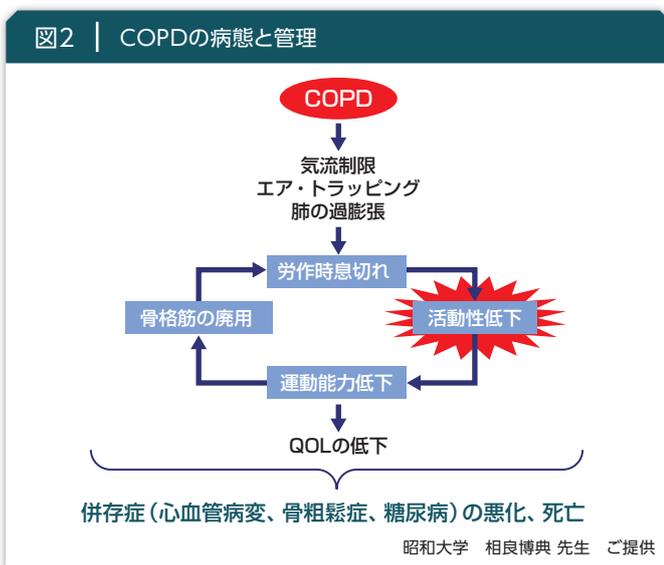
**相良** 先に述べたようにCOPDによる労作時の息切れがあると、患者さんの活動性は低下し、運動能力の低下によって骨格筋の廃用性萎縮をきたし、さらに動けなくなることからQOLの低下、さらには種々の併存症をきたすというような悪循環に陥ります(図2)。

しかも、COPDの患者さんにおいて最も有意な予後不良の予測因子は「身体活動性レベル」であると報告されています<sup>10)</sup>。つまり、動けなくなるほどQOLは低下し、生命予後も悪化してしまうことから、COPD患者さんの身体活動性の改善が重要なのです。

## II COPDとフレイルとの関係

—COPD患者さんにおけるフレイルとの関係について解説をお願いします。

**相良** COPDとフレイルの関係について検討したメタ解析



結果によると、COPD患者さんのプレフレイルの割合は56%、フレイルの割合は19%と高率であり、さらにフレイルを合併することで死亡率は4倍になると報告されています<sup>11)</sup>。また、フレイルを伴うCOPD患者さんは入院期間が長期化し、生存日数も短くなるとの報告など<sup>12)</sup>、COPDとフレイルとの関係について検討された報告が多数あります。

しかも、フレイルを合併しているCOPD患者さんは急性増悪のリスクが高く予後も不良であるだけでなく、増悪を頻回に繰り返すことでCOPDの予後は不良となることから<sup>13)</sup>、フレイルから脱却するための治療介入、さらにはフレイルをきたさないための予防的な介入が非常に重要です。

—フレイル対策の一つに患者さんの栄養状態の改善があると思います。

**相良** 2018年に改定された『COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン(第5版)』では「栄養管理」が取り上げられており、栄養評価、栄養治療の重要性が示されています。また、COPD患者さんに対する栄養療法の有用性を検討したメタ解析結果では、痩せ型のCOPD患者さんで体重増加に有効であるとの報告があります<sup>14)</sup>。

しかし、食事指導による栄養状態の改善にはどうしても限界があることから、われわれは食欲を高めるための取り組みを始めました。

## III COPD患者のフレイルに対する人參養榮湯の効果

—食欲を高めるためにどのようなことから取り組まれましたか。

**相良** われわれが目にしたのは、古来より食欲不振や疲労倦怠感などの症状改善を目的に広く用いられており、近年ではフレイルに対する有用性が広く報告されている人參養榮湯です。

症例は76歳の男性です。55年間の喫煙歴(40本/日)があり、69歳時にCOPDと診断され、72歳時には在宅酸素療法が導入されています。COPD治療に使える薬剤はすべて使用していましたが、経時的に心身の衰弱が進行しました。身体的脆弱性に対しては、教育入院で運動リハビリテーションや呼吸リハビリテーションを施行し、精神的脆弱性に対しては精神科も併診し抗不安薬が処方されましたが効果はありませんでした。

そこで人參養榮湯の投与を開始したところ、驚くことに投与開始半年後には体重、筋肉量が増加し、動くようになったため体脂肪率はわずかに減少しました(図3: 次頁参照)。

明らかにされつつある人参養栄湯の新たな可能性～COPD患者のフレイルに対する人参養栄湯の有用性～

さらに、基本チェックリスト、QOL(COPD Assessment Test Score: CAT)、抑うつ(HADS-D)、不安(HADS-A)のいずれのスコアも改善するというように(図4)、人参養栄湯の劇的な効果を確認し<sup>15)</sup>、人参養栄湯によるCOPDの増悪の抑制と生命予後の改善が期待できる可能性が示されました。ざっくばらんな言い方をすれば“ものすごく効いた”というのが実感です。

—多症例での比較試験を行っておられますが、その結果のご紹介をお願いします。

**相良** さらに、フレイル状態のCOPD患者さんに対する人参養栄湯の臨床的効果を確認するために前向きは無作為化比較対照試験を行いました<sup>16)</sup>。

対象は、当科外来に通院中で①65歳以上、②COPDと診断され気管支拡張療法が開始された、③Brinkman指数が200以上、フレイル・プレフレイルが存在する患者さん68例です。無作為に人参養栄湯投与群と従来治療群(人参養栄湯非投与)に割り付け、人参養栄湯投与群にはクラシエ人参

養栄湯7.5g/日(分3)を投与し、24週間後に評価しました。主要評価項目は基本チェックリスト、副次評価項目はQOL(CAT)、食欲(Simplified Nutritional Appetite Questionnaire: SNAQ)、抑うつ(HADS-D)、不安(HADS-A)とし、それぞれのベースラインから24週間後のスコアの変化量としました。解析対象は人参養栄湯投与群31例、従来治療群31例でした。

その結果、基本チェックリストは人参養栄湯投与群で改善傾向(p=0.09)がみられ(図5)、副次評価項目についてはいずれの項目においても両群間で有意差が認められました(図6～9)。

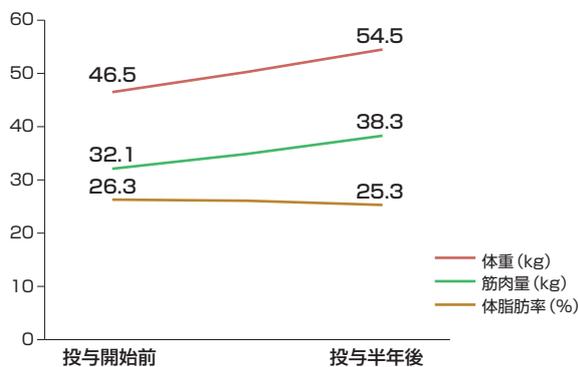
基本チェックリストの改善傾向がみられただけでなく、驚くことにCOPDのコントロール状態を評価するCATが有意に改善しました。COPD患者さんのQOLは経年的に低下しますが、人参養栄湯の服用によって患者さんのQOLが明らかに向上していることが確認されたのです。さらに、人参養栄湯の服用によって食欲が増進しただけでなく、身体活動性が向上したために不安や抑うつが改善したことも特筆すべき結果でした。人参養栄湯の安全性については、投与期間中に本剤が原因と考えられる下痢症状を4例に認めましたが重篤な有害事象はありませんでした。

今回の検討結果から、人参養栄湯はフレイル状態のCOPD患者さんのQOL低下、食欲不振、精神的脆弱性などを包括的に改善する効果が期待できることが明らかとなりました。

—人参養栄湯はCOPD治療に欠くことのできない治療薬と言えると思います。

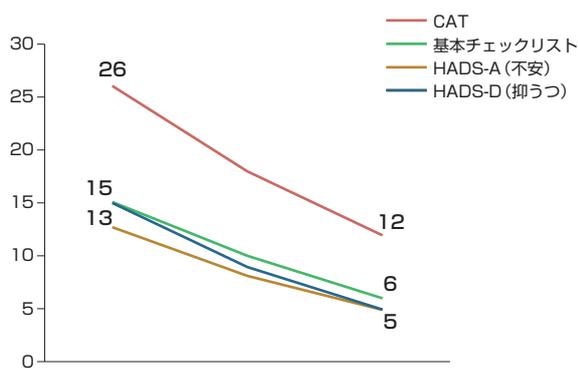
**相良** COPDの患者さんはフレイルをきたしやすいことから、COPD患者さんのフレイルからの脱却、さらにはCOPDの予後の改善を図るために人参養栄湯は欠くことの

図3 | 治療経過 -体重・筋肉量・体脂肪率-



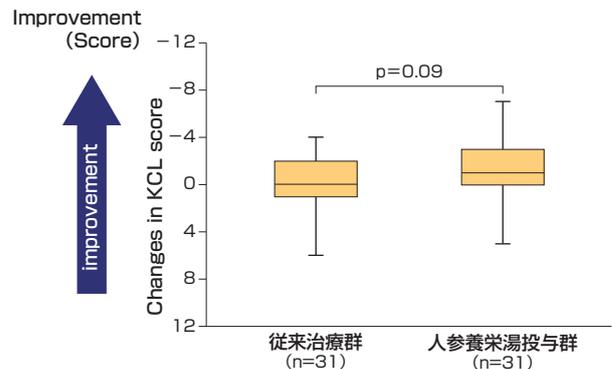
Hirai K, Sagara H, et al.: Front Nutr. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.

図4 | 治療経過 -基本チェックリスト・CAT・HADS-A・HADS-D-



Hirai K, Sagara H, et al.: Front Nutr. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.

図5 | 基本チェックリスト スコアの比較



Wilcoxon signed rank test. 人参養栄湯投与群 vs 従来治療群  
Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.

できない薬剤であると考えています。

今後は、プレレイルの段階から人參養栄湯を使用することでフレイルを予防できるか、さらには人參養栄湯の効果を年単位で評価し、人參養栄湯の継続服用がCOPDの増悪の抑制に寄与するかどうかを検討したいと考えています。とくに、急性増悪を抑制する効果が確認できれば、人參養栄湯はCOPD患者さんにとって福音ともいえる薬になると思います。

#### IV フレイル漢方薬理研究会の世話人として

##### 1 フレイル漢方薬理研究会への期待をお聞かせください。

**相良** フレイル漢方薬理研究会にはいろいろな領域の基礎・臨床の先生が世話人として参画され、それぞれのご専門領域からフレイルの病態と介入方法について議論と検討を続けています。このような環境の中でディスカッションをさせていただきながら、われわれがまとめた臨床試験データに対してもご助言や今後の研究の参考にしたいコメント



を数多くいただき、何よりも私自身の思考の幅が広がったことを実感しています。

図6 | QOL(CATスコア)の比較

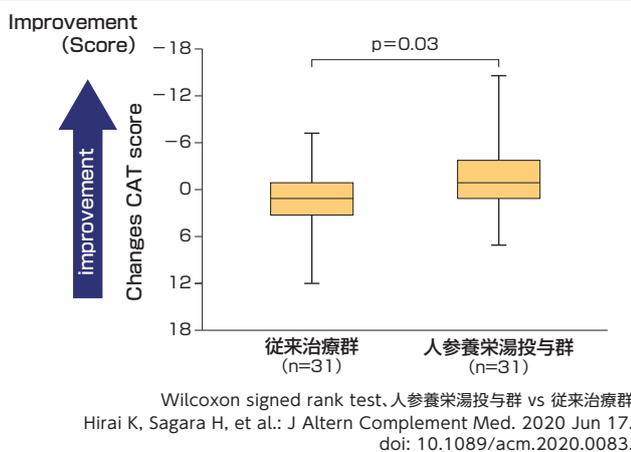


図8 | 不安(HADS-Aスコア)の比較

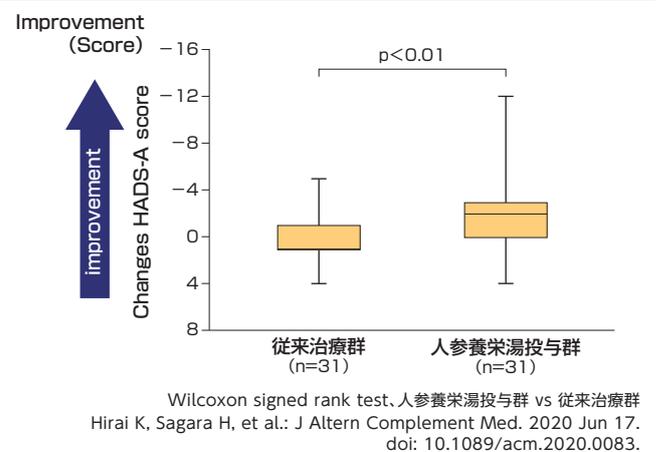


図7 | 食欲(SNAQスコア)の比較

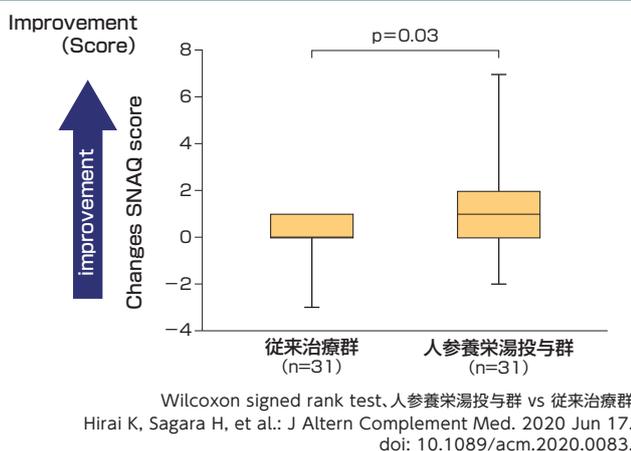
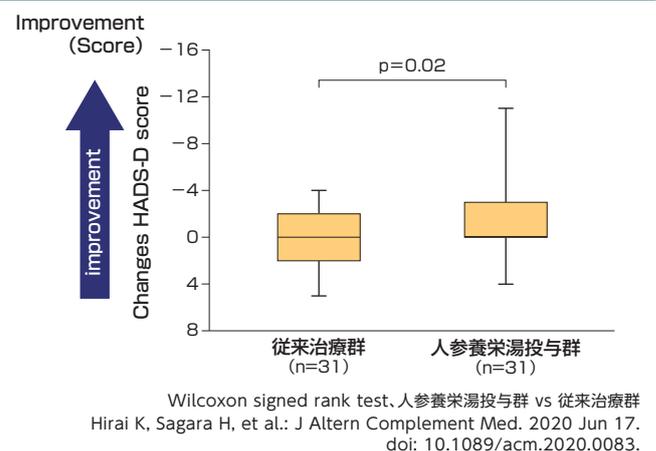


図9 | 抑うつ(HADS-Dスコア)の比較



## 明らかにされつつある人參養栄湯の新たな可能性～COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～

ご紹介したように、現在はCOPDのフレイルに対する人參養栄湯の臨床的な検討を進めていますが、さらに基礎の先生との共同研究なども含め、多彩な臨床像を呈するフレイルに対して多面的なアプローチが進められることで、これからの医療に大きく貢献できる非常に有意義な研究会であると思っています。

### 「最後に、読者の諸先生へのメッセージをお願いします。」

**相良** 医学部で漢方医学の教育が取り入れられるようになって、以前に比べると医療現場における漢方の認知度は非常に高まっています。これからはさらに、西洋医学と東洋医学の融合が重要です。たとえば患者さんの診察において、現れている症状と検査結果だけではなく、東洋医学における“四診”を大切にしながら、いろいろな角度から患者さんの背景から考えなければいけないという、いわば医療の原点に戻ることも必要だと思います。私自身が、フレイル漢方薬理研究会に参加させていただいたことで、患者さんにとって何がベストなのか、患者さんの病型がどのようなどころからできているか、治療方針はどうあるべきかを再度、見直すべき必要性があることを改めて勉強させていただきました。

まだ、漢方治療の経験が浅い諸先生にも、まずは西洋薬と同じような感覚で漢方薬を一度使ってみていただいて、その効果を実感していただきたいと思います。漢方理論が難しいから漢方診療の入り口は狭いとお感じの先生もいらっしゃると思いますが、決してそのようなことはありません。

COPDに限らず、日常診療において人參養栄湯も含めて使われるべき漢方薬が使われていない疾患は数多くあると思います。しかも、漢方という有力な選択肢が増えることは医師だけでなく、患者さんにとっても有用であることを是非、実感していただきたいと思っています。

### 【参考文献】

- 1) World Health Organization: The 10 leading causes of death in the world. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/]
- 2) 厚生労働省 人口動態統計 2019年
- 3) Fukuchi Y, et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004
- 4) Vanfleteren LE, et al.: Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 728-735, 2013
- 5) Gouzi F, et al.: Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 92: 1611-1617, 2011
- 6) Hallal PC, et al.: Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 380: 247-257, 2012
- 7) [https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21\\_11/top.html](https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/top.html)
- 8) 山谷隆雄 ほか: わが国における気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患死亡率－呼吸器専門医数および呼吸器内科教授在籍との関係. *日医雑誌* 141: 2003-2007, 2012
- 9) The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease(GOLD)2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- 10) Waschki B, et al.: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 140: 331-342, 2011
- 11) Marengoni A, et al.: The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 154: 21-40, 2018
- 12) Kennedy CC, et al.: Frailty and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 16: 217-224, 2019
- 13) Galizia G, et al.: Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res* 23: 118-125, 2011
- 14) Ferreira IM, et al.: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000998. doi: 10.1002/14651858.CD000998.pub3, 2012
- 15) Hirai K, Sagara H, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin'yoeito Therapy: A Case Report. *Front Nutr*. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/tnut.2018.00071. eCollection 2018.
- 16) Hirai K, Sagara H, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *J Altern Complement Med*. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：山下裕之

### COMMENT



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

### 乾 明夫 先生

宋の時代に著された和剤局方(1107-1110年)には、人參養栄湯の適応を次のように著されている。「積勞虚損、四肢沈滯、骨肉酸疼、吸々トシテ気少ナク、行動喘噎、小腹拘急、腰背強痛、心虚驚悸、咽乾キ唇燥キ、飲食味無ク陽陰衰弱、悲憂慘戚、多臥少起、久シキ者ハ積年、急ナル者ハ百日、漸ク瘦削ニ至ル。五臓ノ気竭シ、振復スベキト難キヲ治ス。又肺ト大腸ト俱ニ虚シ、咳嗽下利、嘔吐、痰涎ヲ治ス。」当時から、息切れ、咳嗽、痰涎などの呼吸器症状にも使われてきたことがわかる。

相良先生たちはこの人參養栄湯を、高率にプレフレイル・フレイルを合併する慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者に投与し、そのフレイル状態を心身共に改善することを明らかにされた。サルコペニア(骨格筋萎縮)・QOL(CAT)や食欲(SNAQ)、不安・抑うつ(HADS)の改善は、それぞれが原因でも結果でもあり、身体的・精神心理的・社会的フレイルと分けられる病態を、総合的に改善したものであろう。

素晴らしいご発表であり、古来よりの適応が、時代を越えて証明されたわけでもある。

以前より、COPDの30%は悪液質を呈することが知られてきた(Corie Lok 09 December 2015, Nature News)。悪液質は重症のサルコペニアを呈し、栄養療法がそれほど有効でないところから、薬物の開発応用が進められてきた。がん悪液質は人參養栄湯の良い適応であり、食欲不振・サルコペニア・体重減少の改善がみられることが報告されている(Aomatsu N et al.: *Front Nutr* 2020: 榊・乾、医学のあゆみ 2020)。悪液質とフレイルは重なり合う病態であり、いずれも人參養栄湯で改善することは重要な知見であろう。

今後のダブルブラインド法を含めた人參養栄湯研究の推進と、この漢方のエビデンスの世界に、一人でも多くの先生方がお入り頂くことを願うばかりである。

# 急性期病院のNSTにおける 人參養榮湯の使用効果

社会福祉法人 恩賜財団 済生会横浜市東部病院 患者支援センター長（神奈川県） 谷口 英喜

高度急性期病院である当院は栄養サポートチーム（NST）活動が盛んであり、NST活動において食欲不振の改善効果が期待される人參養榮湯を積極的に活用している。今回、食欲低下の改善および経口移行の促進を目的に人參養榮湯を活用した8症例について検討したところ、人參養榮湯の4週間投与によって喫食率の有意な上昇が認められた。NSTの普及に伴い、臨床現場における栄養管理が重視されるようになったが、人工栄養（強制栄養）が中心の栄養管理に加えて食欲低下への対処も必要であり、人參養榮湯はその対処法の一つと考えられた。

**Keywords** NST、食欲低下、低栄養、チーム医療

## 緒言

栄養サポートチーム（Nutrition support team: NST）とは、医師、歯科医師、管理栄養士、栄養士、看護師、薬剤師、歯科衛生士、理学療法士など多職種から構成される栄養サポートを提案する集団（チーム）である。NSTでは、チームのカンファランスから得られた適切な栄養サポート案を主治医に提言し、その提言が主治医の治療方針に活かされる<sup>1)</sup>。当院は高度急性期病院として横浜市の中核病院に位置づけられている。NST活動も盛んで、病棟単位で合計9つのNSTが存在する。NST活動として毎週カンファランスが実施され、院内の栄養サポートをチーム医療により支えている。本稿では、NST活動による栄養管理において人參養榮湯を活用した症例に関して、その使用効果を報告する。

## 当院におけるNST活動

当院では、週に1回、病棟単位で多職種によるNSTカンファランスが実施されている。病棟は疾患別に分かれており、著者は泌尿器科・婦人科病棟のNSTディレクターを担当している。本稿では、泌尿器科・婦人科病棟のNST活動において人參養榮湯を活用した事例に関して報告する。

### ● NSTへの依頼形式

主治医または病棟のNSTリンクナース、管理栄養士によるスクリーニングで血清アルブミン値が3.0g/dL以下、急激な体重減少、喫食率の低下のいずれかに該当した症例がNSTに依頼される。

### ● NSTカンファランス

病棟にて、毎週月曜日の13時からNSTディレクター医師、NST専任管理栄養士、薬剤師、病棟看護師が参加して、5～10名ほどの栄養管理に関して、カンファランスが実施される。その結果は、NST専任管理栄養士によって主治医に提案され、主治医によって栄養管理が実施される。毎週行うことで、提案内容の実施状況および効果判定がモニタリングされ、その都度、提案内容が見直される。また、この活動により栄養サポートチーム加算（1例、1週につき200点）も得られている。

### ● 主なNST依頼項目

NSTへの依頼項目は、疾患により異なる。泌尿器科・婦人科病棟では、手術や化学療法に伴う食欲低下、下痢および栄養不良の進行に対する解決策の提案が多い。その他、嚥下機能評価・訓練、サルコペニアの評価および経腸・経静脈栄養の投与内容の計画立案なども依頼される。

### ● NSTにおける人參養榮湯の使用目的

当院のNSTにおける人參養榮湯の使用目的は以下の二つである。

- ①食欲低下の改善。ただし、食欲低下が腸管麻痺や腫瘍などの疾患に起因するものではなく、治療の副作用や治癒改善経過でみられるものに限定している。
- ②経口移行の促進。また、経腸栄養から経口摂取へ移行する際に、経口移行を促進させるために投与する。投与期間は2週間以上を目安として、人參養榮湯（当院では、クラシエ人参養榮湯エキス細粒1包3.75gを使用）1日あたり7.5gを投与している。

## 調査研究

### ● 調査期間および検討対象

今回、2019年4月から2019年12月までの期間で泌尿器科・婦人科病棟のNSTにおいて人参養栄湯を活用した症例に関して検討した。検討の対象症例は、上記の使用目的に合致した症例の中で4週間以上の期間、人参養栄湯の投与が達成できた症例とした。

### ● 検討方法および項目

検討方法は、診療録から記録を読み取る後ろ向き研究とした。検討項目は、人参養栄湯の投与前、投与2週間後、投与4週間後のそれぞれの時点における喫食率(主食および副食の%)および血清アルブミン値とした。喫食率は、朝、昼、夕食の3食の喫食率を平均し、時点の数値(%)として表現した。数値は中央値で表記し、統計ソフトはJMP10.0.2(SAS Institute, Cary, NC, USA)を用いた。統計解析は時点ごとにウィルコクソンの順位和検定を実施し、 $p < 0.05$ で有意差ありとした。

れていた。その内、27症例は退院や内服困難などの理由で4週間以上投与されなかった。また、4週間以上投与された14症例のうち6症例に関しては診療録上の喫食率に関する記載および血液検査による評価が不十分であった。その結果、8症例が解析対象の登録症例となった(図1)。登録症例8例の背景を表に示した。

人参養栄湯の投与前、投与2週間後、投与4週間後のそれぞれの時点における喫食率の変化を図2に、血清アルブミン値の変化を図3に示した。喫食率に関して、主食は投与前(30%)に比べ投与2週間後(75%)で増加し( $p = 0.0444$ )、投与前に比べ投与4週間後(85%)で増加していた( $p = 0.0093$ )。副食は投与前(45%)に比べて投与4週間後(85%)で増加が認められた( $p = 0.006$ )。血清アルブミン値に関しては、投与前後で有意な変化は認められなかった。

なお、人参養栄湯が原因と考えられる副作用は認められなかった。

## 結果

調査期間において41症例に対して人参養栄湯が処方さ

図1 症例登録のフローチャート

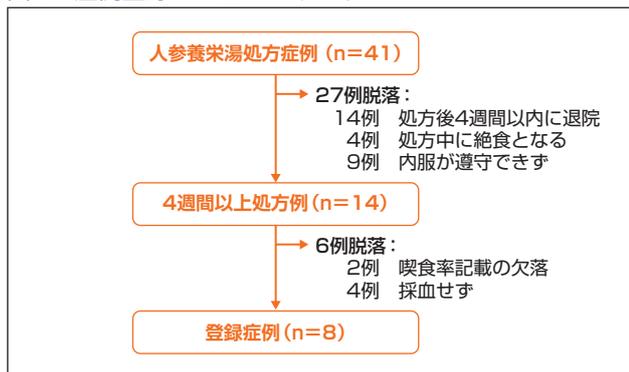


表 登録症例の背景

症例番号	性別	年齢(歳)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	NST依頼理由	基礎疾患	入院目的
1	男	78	16.5	食欲低下	膀胱癌	手術
2	女	82	22.6	食欲低下	肺炎	抗菌剤
3	女	80	22.1	経腸から経口移行	脱水症	体液補正
4	男	50	24.9	食欲低下	膀胱癌	手術
5	女	78	14.1	食欲低下	多発外傷	手術
6	男	63	22.1	食欲低下	前立腺癌	化学療法
7	女	61	19.7	食欲低下	子宮体癌	化学療法
8	女	44	18.8	経腸から経口移行	誤嚥性肺炎	抗菌剤

## 考察

本研究では、当院のNST活動による栄養管理において人参養栄湯を活用した症例に関して、その使用効果を検討した。4週間以上の投与により、喫食率は増加した一方、血清アルブミン値の有意な増加は認められなかった。

動物研究による先行研究においては、人参養栄湯の投与により食欲不振モデルマウスの食欲を改善させたことが報告されている<sup>2)</sup>。その作用機序として、摂食中枢である視床下部弓状核(ARC)におけるグレリン応答性および非応答性のNPYニューロンの活性化が示されている。本研究でも、各症例においてその効果が認められたと考えられた。特に、2週間後よりも4週間後には主食と副食ともに喫食率が増加したことより、長期間におよぶ人参養栄湯の

図2 人參養榮湯投与後の喫食率の推移

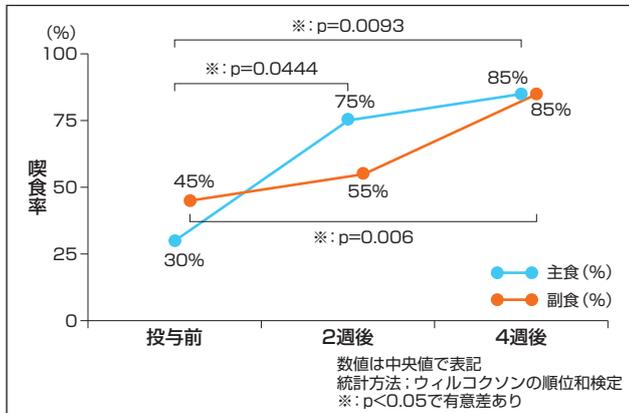
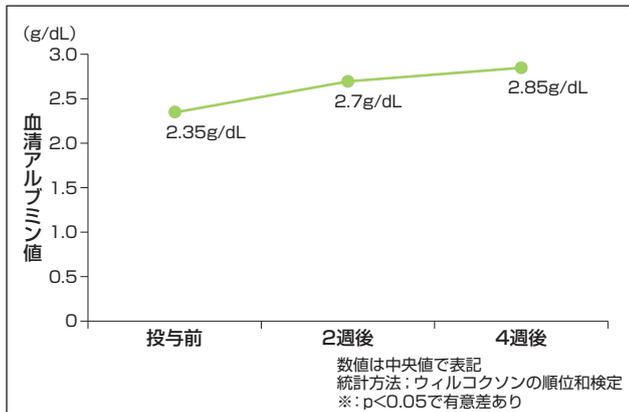


図3 人參養榮湯投与後の血清アルブミン値の推移



投与が効果的であると推察できた。一方、動物研究においてはマウスの体重増加が認められたとされているが、本研究では栄養状態の指標の一つである血清アルブミン値の増加までには至らなかった。この理由としては、血清アルブミン値の半減期は21日と長いために、4週間程度の投与では改善に至らなかった可能性が考えられた。また、血清アルブミン値は筋肉量にも相関しているため全身のリハビリ併用が必要であった可能性がある。本研究では経時的な体重変化を見ていなかったために、体重増加を検出できなかったが、統計学的有意差はないにしても血清アルブミン値に増加傾向が見られた。さらに長期にわたる投与トリハビリを加えることで、血清アルブミン値の増加が期待される。

本研究では、NST活動における人參養榮湯の使用における問題点も明らかにされた。本研究の症例登録の過程で脱落した9症例(22%)は人參養榮湯が十分に摂取できていなかった。この理由は、人參養榮湯の内服が上手くできなかったり、味が苦手であったりということであった。NSTの対象となる症例では術後や高齢であることから嚥下機

能が低下し、粉末薬の内服が難しい場合が多い。本研究の結果から人參養榮湯を4週間以上内服できた症例において栄養管理の上でメリットがみられたことより、内服方法の工夫を考慮すべきと考えた。また、製薬会社には錠剤や液体製剤の開発も期待したい。

わが国に、NSTが普及してから20年近くが経過する<sup>3,4)</sup>。NSTの普及に伴い臨床現場における栄養管理が重視され、経腸栄養の早期導入やリハビリ栄養の概念が浸透した。しかし、食欲低下に対する定型的な対処法は未だ確立していない。その理由は、NSTによる栄養管理が経腸栄養や経静脈栄養といった人工栄養(強制栄養)が中心であり、食欲低下に対する対応がまれであったためと考える。近年、栄養管理は人工栄養から早期に経口摂取へ移行する方針になり、食欲低下に対する対処法の確立が望まれるようになった。本研究の結果から、NST活動における食欲低下に対する対処法として人參養榮湯の使用の有用性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 東口高志 ほか: NST稼働施設認定と質の保証. 臨床外科 61: 1315-1321, 2006
- 2) Chayon Goswami, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides doi: 10.1016/j.npep.2019.03.001
- 3) Higashiguchi T, et al.: Nutrition Support Team based on the New System "Potluck Party Method (PPM)". The Japanese Journal of Surgical Metabolism and Nutrition 34: 1-8, 2000
- 4) 東口高志 ほか: Nutrition Support Teamの新しいかたち—“Potluck Party Method (PPM)”の評価と展望. 静脈経腸栄養 14: 13-17, 1999

# COVID-19流行下における補剤の奏効例

ミディ漢方医院福岡(福岡県) 石束 麻里子

内傷病と診断して補中益気湯に甘草末を加味した症例、不安感を脈診で察し人参養栄湯単独で挑んだフレイル症例について報告する。

**Keywords** 内傷病、甘温除大熱、補中益気湯、フレイル、関前短脈、人参養栄湯

## 緒言

現在もなお、収束の兆しが見えないCOVID-19。福岡県は4月初旬に感染者が急増し、4月7日緊急事態宣言発令対象の7都府県に含まれた。当院では2月から風邪や不安感、不眠症状の患者が例年より増加し、通常診療にオンライン受診や電話受診を取り入れて対応している。今回、心身の不調に対する補剤の貴重な症例を経験したため報告する。

## 症例1

46歳男性 身長：171cm 体重：55kg 職業：郵便局での仕分け作業

【主訴】 寝汗がひどい、悪寒のあとの発熱、眠れない

【現病歴】 X-1年5月より通院歴があり、虚弱体質を治したいとのことで、四君子湯や補中益気湯のエキス剤にて経過が良好だった。X年2月初旬より仕事が激務となり、下痢、午前4時に目覚めてから寝付けないとのことで補中益気湯を再び処方。2週間後来院時の自覚症状として、中途覚醒の継続、寝汗が酷く目が覚める、悪寒の後37度台の発熱、浮遊感があり、風邪と思い手持ちの柴胡桂枝湯を服用したが無効だった。

【望診】 肌色が萎黄、眼勢無力

【舌診】 舌質紅、腎部～脾部に白厚苔

【聞診】 声が小さい

【脈診】 浮散大按じて無力

【腹診】 腹壁軟弱、臍上悸をひどく触れる

【初診時処方と養生指導】 補中益気湯エキス7.5g+甘草末1gを10日分処方、無理をせずなるべく休息を取るよう指導。

【治療経過】 3日後に悪寒後の発熱や寝汗が完全に止まったと連絡があり。2診察目、午前6時まで覚醒しなくなったため甘草末を中止。下痢ではないが軟便が続くとのことで柴芍六君子湯加減の煎じ薬にて改善し治療終了となった。

## 症例2

81歳男性 身長：168cm 体重：56kg 職業：清掃業

【主訴】 風邪をひきやすい、疲れやすい、冷え性の体質、不眠を治したい。

【現病歴】 X年4月上記主訴にて来院。月に3回は頭痛、軽い咳、鼻汁などの風邪症状が出る。膝下から足先の冷への自覚、22時から5時までに3～4回覚醒する。夜間尿3回。

【望診】 肌色が萎黄無沢、前頭部～頭頂部の毛髪脱落

【舌診】 舌質暗淡紅、脾部細かい裂紋、腎部～脾部に白厚苔

【聞診】 口数が少なく、声が弱々しい

【脈診】 沈軟濡、左右関前短脈あり(特に左に著明)

【腹診】 腹壁軟、心下虚冷、臍上悸、臍下不仁

【初診時処方と養生指導】 人参養栄湯エキス5gを3週間分処方。風邪初期症状時に参蘇飲エキスを予備薬として処方。場所を選んで散歩をするように指導。

【治療経過】 2診察目、何回か参蘇飲を使いすぐに風邪症状は治った。散歩は6,000歩。胃腸の調子が良い。心下虚冷や左短脈の改善があるため人参養栄湯エキス5gを4週間分処方。3診察目、元気が出ている実感があり。風邪をひいていない。人参養栄湯エキス2.5g～5g処方を4ヵ月間継続。冷えを感じない。中途覚醒が1～2回に減り、睡眠の質の改善を自覚されている。認知機能と生存率に関連する赤血球、ヘモグロビン、総コレステロール、HDLコレステロール、アルブミン、握力の推移を表1に示す。全ての項目で増加を認めた。

表1 握力、血液検査データの推移

	X年1月	X年4月	X年8月
RBC( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	420	—	457
Hb(g/dL)	13.7	—	14.4
総コレステロール(mg/dL)	172	—	184
HDLコレステロール(mg/dL)	44	—	49
Alb(g/dL)	3.7	—	4.4
握力(kg)	—	右：37.1 左：26.4	右：39.1 左：30

## 考 察

症例1に用いた補中益気湯の出典は李東垣の『内外傷弁惑論』、『脾胃論』で、効能は益気昇陽、甘温除大熱、益気健脾である。原典では「黄耆5分～1銭(1.85g～3.7g)、甘草5分(1.85g)、人參・升麻・柴胡・当帰各3分(1.11g)」と黄耆の次に甘草の量が多く、現在のエキス製剤の組成とは大きく異なっており、甘温除大熱の効能が強くなっている。「中途覚醒(睡眠の質の変化)、悪寒の後37度台の発熱」は、COVID-19感染疑いとして考えられる症状でもあり、補中益気湯エキス単独や柴胡桂枝湯が無効だったこと、四診から津田玄仙の8証(表2)<sup>1)</sup>内傷病と判断し、補中益気湯エキスに甘草末を加味して甘温除大熱(図1)<sup>1)</sup>の効能を高めた処方にするると速やかに症状が消失した。「寝汗」は李東垣の言う「心火(陰火)」による腎陰の消耗症状と推測した。「心火」を瀉し腎陰を補うために地黄や知母、黄柏などの加味も考慮したが、今回は甘草のみで改善できた。現代薬理学的にはグリチルリチンがSARS関連コロナウイルスに効果がある報告もあるため<sup>2)</sup>、COVID-19に対しても、甘草が重要な働きを担えるのではないかと考えている。

症例2の患者は痩せ型(BMI19.8)、疲れやすい、COVID-19の感染防止のため外出自粛していること(活動量の低下)によりフレイルと診断した。また、初診時に関前短脈<sup>3)</sup>が目立っていたことから、不安感が強いことを察した。胆気虚による不安感の対応としては酸棗仁+茯苓を基本骨格とする処方(図2)<sup>4)</sup>、例えば酸棗仁湯や帰脾湯類がエキス剤では候補となるが、患者は気血両虚、特に腎虚が目立っていたため、腎へも帰経する地黄や遠志、五味子が入った人參養栄湯を選択した。五味子は酸棗仁に比べると酸味が強く、量の調節が必要ではあるが、酸棗仁の代用として試みた。また、遠志+陳皮の化痰開竅作用、四物湯去川芎加桂皮により心腎を交通させ、四君子湯加黄耆の補気作用で「寝続ける力」をつけることにより睡眠の質の改善ができたと考えている。

人參養栄湯には抑うつ症状や不安感の改善効果があり<sup>5)</sup>、

表2 津田玄仙 補中益気湯8証(百方口訣集)

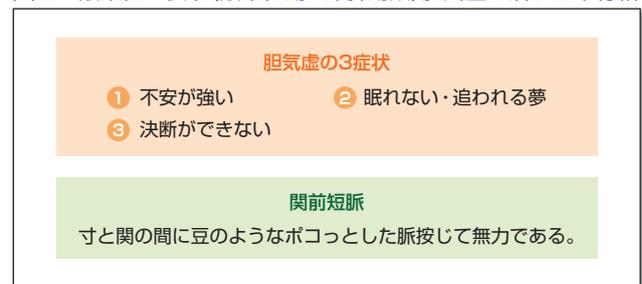
第一	手足倦怠
第二	言語軽微
第三	眼勢無力
第四	口中に白沫
第五	食に滋味を失す
第六	口に熱湯を好む…太陽病との鑑別
第七	臍に動気…腎虚水犯土
第八	脈は散・大・無力…太陽病との鑑別

特に、陳皮とその活性成分ヘスペリジンやヘスペレチンがSSRIと同様に抗不安作用を示した報告もある<sup>6)</sup>。人參養栄湯は、安神作用のある補剤として「コロナフレイル」への一手となり、また生脈散加減で止咳化痰作用があるため、COVID-19感染後の消耗性病態にも対応可能と考える。更なる可能性に期待したい。

図1 “甘温除大熱法”



図2 酸棗仁+茯苓(酸棗仁湯、帰脾湯類)胆気虚を治す基本骨格



### 【参考文献】

- 1) 加島雅之、石東麻里子：特別対談「補中益気湯の古典に基づいた医学適応と現代臨床応用について」. phil漢方 55：2-7, 2015
- 2) Cinatl J, et al.: Glycyrrhizin, an active component of licorice roots, and replication of SARS-associated coronavirus. Lancet 361: 2045-2046, 2003
- 3) 江部洋一郎：胆気不足の考察と症例. THE KAMPO 51: 9 (3), 1991
- 4) 高野義章、石東麻里子：漢方医と鍼灸師の連携で胆気不足による不安感に挑む. 医道の日本 74 (9), 2015
- 5) Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med 2020 Jun 17 doi: 10. 1089/acm. 2020. 0083
- 6) Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpin (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013

# 妊婦貧血に対する鉄剤内服と 人參養榮湯併用の効果について

社会医療法人 宏潤会 大同病院 産婦人科(愛知県) 加藤 奈緒

人參養榮湯は補気・補血の作用により血液循環を改善することから、基礎研究において造血機能賦活作用が報告されており、臨床においても人參養榮湯の造血効果の検討が報告されている。妊婦貧血に対する有用性を検討した報告も散見されるが、まだ十分とはいえない。そこで、妊婦貧血に対して鉄剤内服に人參養榮湯を併用した場合の効果を検討したところ、短期間に優れた改善効果が得られ、妊婦貧血に対する人參養榮湯の有用性が確認された。

**Keywords** 妊婦貧血、鉄剤、人參養榮湯、補益剤

## 緒言

妊娠時は週数に応じた様々な変化をきたし、妊娠の維持、胎児の生育、分娩への対応のために必要な変化であるが、特に循環系の生理的变化は劇的である。妊婦にみられる貧血は妊婦貧血と総称されており、WHOの貧血判定基準より血色素量(Hb) 11.0g/dL未満またはヘマトクリット値(Ht) 33%未満と定義され、全妊娠の20%に発症する。産婦人科領域の貧血に対する漢方療法として、人參養榮湯の造血効果は立証されているが、妊婦貧血に対する使用報告は少ない。今回、妊婦貧血に対して鉄剤内服に人參養榮湯を併用した場合の効果について検討を行ったので報告する。

## 方法

2018年2月から9月までの間に、当院の妊婦健診にて妊娠30週の血液検査でHb11.0g/dL未満であった妊婦47名を対象とした。鉄剤(クエン酸第一鉄ナトリウム)100mg/日(分2)単独投与群(以下、鉄剤単独群)25名、および同量の鉄剤と人參養榮湯エキス細粒(KB-108)7.5g/日(分2)を併用投与した群(以下、鉄剤・漢方併用群)22名について後方視的に調査した。両群とも妊娠32週より内服を開始し、投与期間は30日とした。妊娠30週と37週の血液検査項目の値を比較検討した。各群の比較にはt検定を適用し、値はEZRを用いて分析した。

## 研究成績

全体の平均年齢は30.8±4.7歳、鉄剤単独群は30.6±

4.3歳、鉄剤・漢方併用群は31.0±5.2歳と年齢に有意差はなく、対象妊婦のうち双胎妊娠は3名含まれ、いずれも鉄剤・漢方併用群であった。

各パラメーターの投与前後の血液検査値を表に示す。鉄剤単独群と鉄剤・漢方併用群の比較において、投与前値のHbが鉄剤・漢方併用群で有意に低かった。

投与前後の赤血球、Hb、Ht値の比較をグラフに示す(図1)。いずれのパラメーターも投与前後で有意に増加した。鉄剤単独群と鉄剤・漢方併用群の比較では、投与前値のHbに有意差を認め、投与後値はいずれも有意差は認めなかった。

投与前値に対する増加率の検討を図2に示す。鉄剤単独群ではHbは前値10.3±0.3g/dL、後値11.1±0.7g/dLより+8.3%の増加、Htは前値30.8±1.1%、後値33.7±2.0%より+9.5%の増加を認めた。鉄剤・漢方併用群ではHbは前値9.8±0.7g/dL、後値11.1±0.9g/dLより+13.0%の増加、Htは前値29.9±2.1%、後値34.0±3.3%より+13.8%の増加を認めた。鉄剤単独に比べて鉄剤・漢方併用群でHb、Htにおける投与前値に対する増加率は有意に大きかった。

副作用については、いずれの群も薬剤に起因すると思われる有害事象はなく、服用困難例はなかった。

## 考察

正常な妊娠では、妊娠悪阻が軽快したのち赤血球数は妊娠週数に比例して分娩に至るまで増加する。循環血漿量は妊娠初期から増加し始め、妊娠32週～36週でピークに達し非妊娠時の40～50%前後まで増加する。一方、赤血球

数は18~25%程度の増加であるため、赤血球量の増加に比して血漿量の増加が大きく、妊娠30週前後に最も血液の希釈が起こる。妊婦の血液は希釈され、いわゆる水血症を呈する。また、妊娠の進行とともに胎児、胎盤での鉄需要が高まるため、妊婦貧血は生理的水血症であるが鉄欠乏

状態である<sup>1)</sup>。

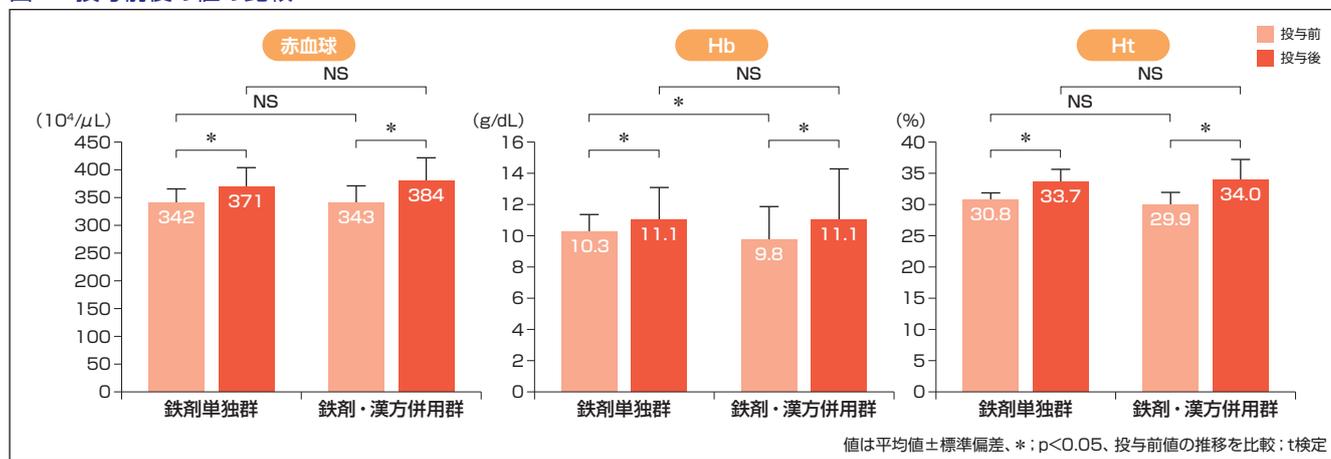
妊娠中の漢方的病態としては、胎児の存在で気・血の運行が妨げられ、栄養分を取られるため血虚になり、気血の運行が悪くなると水の巡りも悪くなる。妊婦貧血は血虚と水滯と解釈され、原因は脾虚、心虚、肝虚とされる<sup>2)</sup>。

表 各群の背景と投与前後の血液検査値

	All	鉄剤単独群(n=25)	鉄剤・漢方併用群(n=22)	p値	
年齢[歳]	30.8±4.7	30.6±4.3	31.0±5.2	NS	
投与前	赤血球[10 <sup>4</sup> /μL]	342±28	342±25	343±31	NS
	Hb[g/dL]	10.1±0.6	10.3±0.3	9.8±0.7	<0.05
	Ht[%]	30.4±1.7	30.8±1.1	29.9±2.1	NS
	MCV[μm <sup>3</sup> ]	89.0±5.5	90.4±4.8	87.5±5.9	NS
	白血球[μL]	7531±1517	7604±1569	7450±1452	NS
	血小板[10 <sup>4</sup> /μL]	23.3±5.5	23.2±5.0	23.4±6.0	NS
投与後	赤血球[10 <sup>4</sup> /μL]	377±37	371±34	384±39	NS
	Hb[g/dL]	11.1±0.8	11.1±0.7	11.1±0.9	NS
	Ht[%]	33.8±2.4	33.7±2.0	34.0±3.3	NS
	MCV[μm <sup>3</sup> ]	90.2±6.0	91.3±5.5	89.0±6.3	NS
	白血球[μL]	7200±1896	7424±1700	6945±2067	NS
	血小板[10 <sup>4</sup> /μL]	21.0±5.5	21.3±4.5	20.5±6.4	NS

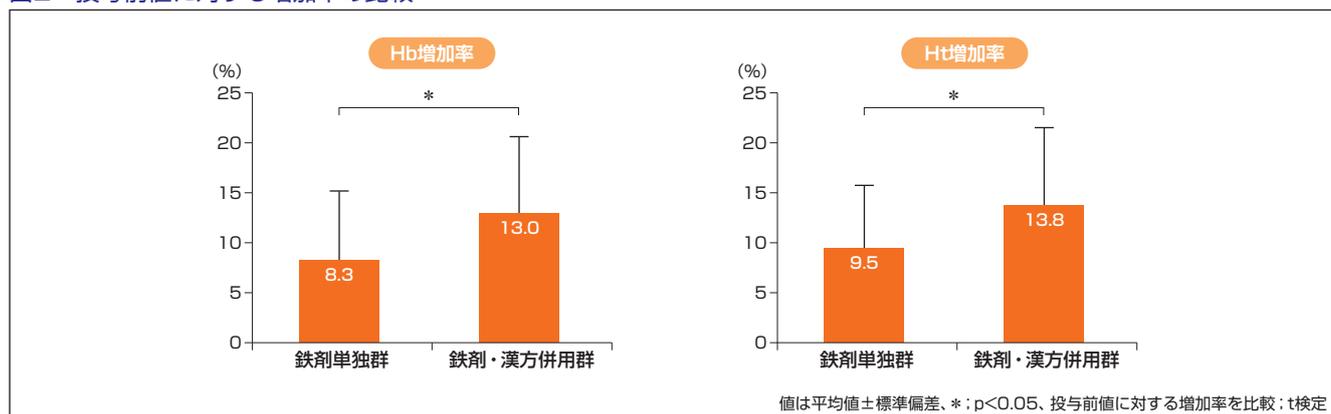
値は平均値±標準偏差、各群の投与前値および投与後値を比較；t検定

図1 投与前後の値の比較



値は平均値±標準偏差、\*：p<0.05、投与前値の推移を比較；t検定

図2 投与前値に対する増加率の比較



値は平均値±標準偏差、\*：p<0.05、投与前値に対する増加率を比較；t検定

本研究で使用した人參養榮湯の原典は『和劑局方』で、方意は脾肺の気虚、即ち食欲不振、下痢、四肢倦怠、肌肉消瘦、面黄、短気、自汗、咳に心血虚、即ち不眠、驚悸、健忘等の症状を呈するもの、もしくは気血両虚、虚寒症を現わす者を治す。処方構成は十全大補湯去川芎加遠志(補心)、陳皮(理気、化痰)、五味子(止咳)で気血双補に安神、止咳の剤が加わった方剤である<sup>3)</sup>。

人參養榮湯の造血効果に対する臨床研究はいくつか報告<sup>4-6)</sup>されているが、妊婦貧血に対して用いた報告は少ない。関場ら<sup>7)</sup>は、妊娠20週以後の血液検査でHb10.5g/dL未満の妊婦85例で、Hb11.0g/dLになるまでの投与期間について、鉄剤単独投与群は8.5±8.4週に対して、人參養榮湯併用投与群では6.0±5.4週で、両群間に有意差はなかったが、併用投与群で短い傾向を認めたと報告している。また、井浦ら<sup>8)</sup>の報告では、Hb11.0g/dLの妊婦貧血と診断された妊婦40例で、投与開始時期は妊娠25週以後、投与期間は4週間とし、鉄剤単独投与に比べて人參養榮湯併用群で投与後のHb値および血清鉄の値が有意に高かったと述べている。本研究では、服用時期が明確であり、妊娠32週から30日間の比較的短期間の投与で既報と同等の効用が得られた。また、妊娠後期から投与することで短期間にHb、Ht値ともに妊婦の正常値に達しており、より早く効果が得られることを示した。

人參養榮湯の薬理作用と作用機序に関する基礎研究の報告がある。骨髓の多能性造血幹細胞(CFU-S; colony forming units-spleen)に作用し分化を促進する効果<sup>9)</sup>は、その機序として幹細胞に直接誘導するというよりも、造血微小環境を形成する間質細胞に作用すると報告されている<sup>10)</sup>。また、抗癌剤投与下で前期赤芽球系前駆細胞(BFU-E; burst forming unit-erythroid)を誘導し、血液毒性を防ぐとの報告がある<sup>11)</sup>。最近のレビューでは、人參養榮湯の12の構成生薬の薬理活性が挙げられ、抗腫瘍、抗酸化、抗炎症、神経保護作用等、複数の機能を有しており、様々な臨床症状の改善に人參養榮湯の有益性が期待できると述べられている<sup>12)</sup>。漢方薬の分類の中で、人參養榮湯は補益剤として、低下した消化吸收機能や免疫機能を賦活させ、生体防御機能を回復し弱った身体機能の改善をはかるとされる<sup>13)</sup>。補益剤は種々の免疫薬理作用を有し、免疫のアンバランスにより感染、アレルギー、自己免疫などになりやすい状態を修正する効果がある。本研究では、鉄剤に人參養榮湯を併用すると妊婦貧血の改善度が高い

ことが示され、免疫寛容が存在する妊娠時にも人參養榮湯は応用できると考えられた。本研究のlimitationとして、処方医の違いにより投与前の貧血の重症度が揃っていない点がある。貧血に対する効果をさらにはっきりさせるためには重症度を揃えた前向きな臨床研究が必要であると考えられた。

## 結 語

妊婦貧血に対して、鉄剤に人參養榮湯を併用すると短期間に優れた改善効果が得られ、人參養榮湯を服用することの有用性が示された。人參養榮湯の有益な効果をより明確にするためにはさらなる臨床研究が必要である。

## 【参考文献】

- 1) 松原裕子 ほか: 妊娠と貧血. 日本医師会雑誌 147: 741-744, 2018
- 2) 浮田徹也: 妊娠中の鉄欠乏性貧血に対するツムラ加味帰脾湯の効果. 漢方医学 14: 323-326, 1990
- 3) 高山宏世: 腹証図解漢方常用処方解説, 三考塾叢, 東京, 1988
- 4) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 5) 青江尚志 ほか: 術前自己血貯血におけるエリスロポエチン製剤と人參養榮湯の併用効果について. 自己血輸血 10: 77-81, 1997
- 6) 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 7) 関場 香 ほか: 妊婦の貧血に対する鉄剤と人參養榮湯の併用効果. 産婦人科の世界 45: 257-261, 1993
- 8) 井浦俊彦 ほか: 妊婦貧血に対する鉄剤と人參養榮湯の併用療法. 臨床婦人科産科 50: 1095-1098, 1996
- 9) Miura S, et al.: Effect of a traditional Chinese herbal medicine ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to) on hematopoietic stem cells in mice. Int J Immunopharmacol, 11: 771-780, 1989
- 10) Fujii Y, et al.: Recipient-mediated effect of a traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to), on hematopoietic recovery following lethal irradiation and syngeneic bone marrow transplantation. Int J Immunopharmacol 16: 615-622, 1994
- 11) Takano F, et al.: Oral Administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang 'Ninjin'yoei-to' Protects Against Hematototoxicity and Induces Immature Erythroid Progenitor Cells in 5-Fluorouracil-induced Anemia. Evid Based Complement Alternat Med 6: 247-256, 2009
- 12) Miyano K, et al.: Multifunctional Actions of Ninjinyoei-to, a Japanese Kampo Medicine: Accumulated Scientific Evidence Based on Experiments With Cells and Animal Models, and Clinical Studies. Front Nutr 9: 5, 2018
- 13) 川喜多卓也: 漢方薬の免疫薬理作用—慢性疾患の改善作用の主要機序として—. 日薬理誌 132: 276-279, 2008

## 【文献レビュー】

# 症例報告：Stage III 結腸癌の高齢患者における 人参養栄湯と組み合わせたCAPOXの 術後補助化学療法レジメン

原著論文 Aomatsu N, et al.: Postoperative Adjuvant Chemotherapy Regimen of CAPOX Combined With Ninjin'yoeito in an Elderly Patient With Stage III Colon Cancer: A Case Report. *Front Nutr.* 2020 Apr 30; 7: 57. doi: 10.3389/fnut.2020.00057. eCollection 2020.

大阪市立総合医療センター 消化器外科 (大阪府) 青松 直撥

本稿では、CAPOX療法(カペシタビン+オキサリプラチン)の補助化学療法レジメンと人参養栄湯を併用することでStage III 結腸癌の高齢患者に奏効した症例を報告する。患者は75歳女性、高血圧の既往歴がある。他院で便潜血陽性にて下部消化管内視鏡検査を施行したところ、S状結腸に2型の腫瘍を認め手術目的に当院に紹介された。生検検体の病理組織学的検査では、中分化型の管状腺癌であった。胸腹部造影CT検査では、S状結腸壁の肥厚および所属リンパ節転移が疑われたが、遠隔転移の所見は認められなかった。血液検査ではCEAの増加が認められた(32.7ng/mL)。cStage III b [cT4a, N1b, M0] S状結腸癌と診断し、腹腔鏡下S状結腸切除術(D3)が合併症なく施行された。術後の病理組織学的検査では、中分化型の粘液腺癌が認められた。摘出された16カ所のリンパ節のうち、3カ所に転移が認められた。最終診断は、pStage III b [pT4a, pN1b, M0]であった。術後の経過は良好で、手術後10日目に退院となった。術後4週目から補助化学療法としてCAPOX療法を開始し、補助化学療法中、人参養栄湯(7.5g/日)を投与した。経過中に食欲減退、全身疲労、末梢神経障害、好中球減少症、または発熱性好中球減少症は認めなかった。術後1年の追跡期間中、再発なく生存している。人参養栄湯は、高齢患者に対する抗癌剤治療の副作用軽減に有用である可能性が示唆された。

**Keywords** CAPOX療法、人参養栄湯、結腸癌、補助化学療法、漢方薬

## はじめに

2004年以降、オキサリプラチン(L-OHP)とフルオロピリミジン系薬剤との併用は、Stage III 結腸癌に対する標準的な補助化学療法レジメンとして使用されている。高齢患者はこのレジメンから若年患者と同等のベネフィットを得ることができるが、L-OHPの主な副作用として末梢神経障害が認められる。従来報告で人参養栄湯は、抗癌剤治療による貧血、末梢神経障害および癌悪液質などの副作用を軽減することの有用性が報告されている<sup>1-4)</sup>。

そこでわれわれは、Stage III 結腸癌の高齢患者に対し、CAPOX療法(カペシタビン+L-OHP)による補助化学療法に人参養栄湯を併用したので報告する。

## 症例提示

患者は75歳女性、高血圧の既往歴がある。他院で便潜

血陽性にて下部消化管内視鏡検査を施行したところ、肛門縁から23cmの位置のS状結腸に2型の腫瘍を認め手術目的に当院に紹介された。生検検体の病理組織学的検査では、中分化型の管状腺癌であった。胸腹部造影CT検査では、S状結腸壁の肥厚および所属リンパ節転移が疑われたが、遠隔転移の所見は認めなかった。血液検査ではCEAの増加が認められた(32.7ng/mL)。cStage III b [cT4a, N1b, M0] S状結腸癌と診断し、腹腔鏡下S状結腸切除術(D3)が合併症なく施行された。術後の病理組織学的検査では、中分化型の粘液腺癌が認められた。摘出された16カ所のリンパ節のうち、3カ所に転移が認められた。最終診断は、pStage III b [pT4a, pN1b, M0]であった。術後の経過は良好で、手術後10日目に退院となった。Stage III 結腸癌の診断に基づき、術後4週目から補助化学療法としてCAPOX療法を開始した。カペシタビン(1,000mg/m<sup>2</sup>、1日2回経口)の14日間投与に加えて、L-OHP(130mg/m<sup>2</sup>、静注)を各サイクルの初日に投与し、3週間を1サイクルと

して3ヵ月間の投与を繰り返す(計4サイクル)レジメンを採用した。患者の年齢を考慮し、抗癌剤の投与量を80%に減量した。

術後に体力低下および食欲減退が認められたことから、補助化学療法の施行と同時に人参養栄湯(7.5g/日)を投与した。食欲減退、全身疲労、末梢神経障害、好中球減少症、発熱性好中球減少症は認めなかった。有害事象は共通用語規準(CTCAE)第5版に基づき、副作用のグレード分類を行った。術後1年間の追跡期間中、再発なく生存している。

## 考 察

本稿では、CAPOX療法の補助化学療法レジメンと人参養栄湯を併用することでStageⅢ結腸癌の高齢患者に奏効した症例を報告した。補助化学療法は、切除後のStageⅢ結腸直腸癌患者における全生存率を改善することが報告されている<sup>5)</sup>。MOSAIC多施設共同国際試験において<sup>6)</sup>、FOLFOXレジメン[フルオロウラシル(FU)ポーラスおよび持続注入にロイコポリン(LV)とL-OHPを併用]は、FUとLVのみの併用に比較して3年間無病生存率を有意に改善したことが示されている。さらに、CAPOXレジメンは、切除後のStageⅢ結腸癌の患者において、約7年(中央値)の追跡期間の後、FUポーラス投与と比較して全生存率を改善したと報告されている<sup>7)</sup>。CAPOXレジメンは中心静脈(CV)ポートが不要であり、StageⅢ結腸癌の患者に対する標準的な補助療法の選択肢とされている。

高齢患者でも、術後補助化学療法は若年患者と同等のベネフィットを得ることができる。高齢患者(70歳以上)と若年患者のいずれも、無作為化比較試験では5-FUの補助療法と死亡率の低下に有意な関連性が認められている<sup>8)</sup>。Hallerの報告では、CAPOX/FOLFOXとLV/5-FUを比較した4件の無作為化比較試験[NSABP C-08<sup>9)</sup>、XELOXA<sup>7)</sup>、X-ACT<sup>10)</sup>、AVANT<sup>11)</sup>]から得られた個々の患者データを集積した統合分析において、年齢または併存疾患に関係なく無病生存のベネフィットが認められた。ただし、70歳以上の患者では、70歳未満の患者と比べてわずかにベネフィットは減弱した(ハザード比0.77(p<0.014) vs 0.68(p<0.0001))<sup>12)</sup>。

L-OHP療法の主な副作用として末梢神経障害が認められる。MOSAIC試験では、FOLFOX群の患者でGrade2および3の末梢性感覚神経障害が治療期間中にそれぞれ

31.4%および12.5%に認められ、L-OHPの化学療法中に急性および慢性の機械的痛覚過敏ならびに冷感異痛が認められた。末梢神経障害が発現するとQOLの低下を招くため、L-OHPの投与量や投与期間は制限される。L-OHP投与の蓄積は、随伴する感覚神経毒性のリスクを増大させる<sup>13, 14)</sup>。MOSAIC試験では<sup>13)</sup>、Grade3の末梢性感覚神経障害がL-OHP投与患者に高頻度で発現し、さらに時間が経過しても持続していた(治療から12ヵ月経過時点で1.3%、48ヵ月経過時点で0.7%)。この有毒な副作用は重症化する恐れがあり、治療の終了後も長期に持続することから、生涯にわたり患者の日常生活に影響を及ぼす可能性がある<sup>15)</sup>。

現在、化学療法による副作用を抑制するため、漢方薬を含むさまざまな統合アプローチの試みが続いている。漢方薬は種々の疾患の治療に使用されており、アジア諸国をはじめ世界各国で患者QOLの改善を目的に活用されている<sup>3)</sup>。L-OHP誘発性の末梢神経障害を抑制するために処方される牛車腎気丸は、多くの基礎研究結果が報告されている<sup>16-18)</sup>。しかし、第Ⅲ相無作為化臨床試験において牛車腎気丸は、FOLFOXレジメンを投与された結腸直腸癌患者におけるL-OHP誘発性の末梢神経毒性を抑制できなかった<sup>19)</sup>。

人参養栄湯は12種類の生薬で構成される漢方薬であり、疾患からの回復を促進させ、貧血、食欲不振および疲労などのさまざまな症状の改善効果を有する。過去の報告では、人参養栄湯は抗癌剤治療による貧血、末梢神経障害、および癌悪液質などの副作用の軽減効果が示されていることから<sup>1-4)</sup>、術後の体力低下、全身疲労、食欲減退、および貧血などの症状が発現している患者においては、補助化学療法と同時に投与すべきである。いくつかの報告では、全身化学療法レジメンの副作用の管理における人参養栄湯の有効性を検証するために、若年患者および高齢患者の多くの臨床データが必要であることを指摘している<sup>20, 21)</sup>。マウスによる検討では、人参養栄湯は5-FU誘発性の貧血を改善し、骨髄におけるBFU-E (burst-forming unit-erythroid cells) およびCFU-E (colony-forming unit-erythroid)を増加させることが報告されている<sup>22)</sup>。

Suzukiらの報告によれば、人参養栄湯エキスは*in vitro*の検討で、PC12細胞においてL-OHP誘発性の神経変性を抑制した<sup>1)</sup>。人参養栄湯の12種類の構成生薬の中でも、特に人参エキスが神経変性に対する最も強力な保護作用を示した。マウスの実験において、人参養栄湯および人参

はL-OHP誘発性の神経突起損傷および神経因性疼痛を軽減した。*in vitro*試験において、L-OHP投与は主な後根神経節細胞からの神経突起伸展を抑制したが、人参養栄湯エキスはこの抑制を濃度依存的に遮断し、L-OHP誘発性の神経突起損傷に対する保護作用を示した。人参の活性成分の一つとしてginsenoside Rg3が特定されている<sup>4)</sup>。人参や補中益気湯などの人参養栄湯以外の漢方薬もまた、抗癌剤治療による副作用を軽減することが示されている。補中

益気湯には末梢神経障害の改善効果は期待できないが、胃腸状態の改善や体力の向上、免疫機能の改善が期待される<sup>23)</sup>。これらの初期の観察結果と一致して、StageⅢ結腸直腸癌の高齢患者において人参養栄湯は、末梢神経障害、好中球減少症および発熱性好中球減少症などのCAPOXの補助化学療法に伴う副作用を軽減した。

以上の結果から人参養栄湯は、高齢患者に対する抗癌剤治療において、副作用軽減に有用である可能性が示唆された。

#### 【参考文献】

- 1) Suzuki T, et al.: Ninjin'yoeito and ginseng extract prevent oxaliplatin-induced neurodegeneration in PC12 cells. *J Nat Med* 69: 531-537, 2015
- 2) Ohsawa M, et al.: Effect of ninjin'yoeito on the loss of skeletal muscle function in cancer-bearing mice. *Front Pharmacol*. 9: 1400, 2018
- 3) Miyano K, et al.: Multifunctional actions of Ninjinyoeito, a Japanese kampo medicine: accumulated scientific evidence based on experiments with cells and animal models, and clinical studies. *Front Nutr*. 5: 93, 2018
- 4) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. *J Nat Med*. 71: 757-764, 2017
- 5) Moertel CG, et al.: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med*. 322: 352-358, 1990
- 6) Andre T, et al.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med*. 350: 2343-2351, 2004
- 7) Schmoll HJ, et al.: Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/ folinic acid as adjuvant therapy for stage iii colon cancer: final results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 33: 3733-3740, 2015
- 8) Sundararajan V, et al.: Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med*. 136: 349-357, 2002
- 9) Allegra CJ, et al.: Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol*. 29: 11-16, 2011
- 10) Twelves C, et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med*. 352: 2696-2704, 2005
- 11) de Gramont A, et al.: Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 13: 1225-1233, 2012
- 12) Haller DG, et al.: Impact of age and medical comorbidity on adjuvant treatment outcomes for stage III colon cancer: a pooled analysis of individual patient data from four randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 26: 715-724, 2015
- 13) Grothey A, et al.: Duration of adjuvant chemotherapy for stage iii colon cancer. *N Engl J Med*. 378: 1177-1188, 2018
- 14) Andre T, et al.: Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 27: 3109-3116, 2009
- 15) Grothey A.: Oxaliplatin-safety profile: neurotoxicity. *Semin Oncol*. 30: 5-13, 2003
- 16) Ushio S, et al.: Goshajinkigan reduces oxaliplatin-induced peripheral neuropathy without affecting anti-tumour efficacy in rodents. *Eur J. Cancer*. 48: 1407-1413, 2012
- 17) Kitamura R, et al.: Involvement of descending monoaminergic systems in antiallodynic effect of goshajinkigan in oxaliplatin-treated mice. *J Trad Med*. 30: 183-189, 2013
- 18) Mizuno K, et al.: Goshajinkigan, a traditional Japanese medicine, prevents oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy by suppressing functional alteration of TRP channels in rat. *J Pharmacol Sci*. (2014) 13244FP. doi: 10.1254/jphs.13244FP
- 19) Oki E, et al.: Preventive effect of Goshajinkigan on peripheral neurotoxicity of FOLFOX therapy (GENIUS trial): a placebo-controlled, double-blind, randomized phase III study. *Int J Clin Oncol*. 20: 767-775, 2015
- 20) Sugimachi K.: Igan Jutsugo hojokagakuryouhou ni okeru Ninjin'yoeito no yuuyouseini kannsuru kennkyuu (Study of efficacy of Ninjin Yoei-to for adjuvant chemotherapy after gastric cancer surgery). *Jpn J Clin Exp Med*. 72: 454-458, 1995
- 21) Abe K.: Jutsugo hojokagakuryouhou ni okeru Ninjin Yoei-to no yuuyousei ni kannsurukennkyuu (Experience of use of Ninjin Yoei-to in postoperative maintenance chemotherapy). *Progress Med*. 10: 2855-2863, 1990
- 22) Takano F, et al.: Oral administration of Ren-shen-yang-rong-tang 'ninjin'yoeito' protects against hematotoxicity and induces immature erythroid progenitor cells in 5-fluorouracil-induced anemia. *Evid Based Complement Alternat Med*. 6: 247-256, 2009
- 23) Kono T, et al.: Kampo medicine for the treatment of adverse effects caused by anticancer drugs. *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. 114: 251-255, 2013

【文献レビュー】

# 生理不順に八味地黄丸(丸剤)が奏効した2症例

原著論文 Hirabayashi T.: Two Cases of Successful Treatment with Hachimijiogan for Irregular Menstruation. Front. Nutr. doi: 10.3389/fnut.2020.00150

所沢秋津診療所(埼玉県) 平林 多津司

八味丸の丸剤に切り替えたことで生理不順が寛解した2症例を経験した。いずれの症例も他の処方では症状の改善が十分ではなかったが、生薬末製剤に切り替えたことで症状が改善し、しかも2症例ともに用量依存的な効果が認められた。同報告も加え、八味丸の丸剤について考察した。

Keywords 生理不順、八味地黄丸

## はじめに

八味地黄丸は中国の古典医学書「金匱要略」に記載されている、極めて有名な漢方薬のひとつである。日本の医薬品市場では水製抽出のエキス製剤がよく用いられているが、生薬粉末を混合して製造される丸剤も入手可能である。今回はエキス製剤ではなく丸剤を使用した治療例について、書面による本人同意を得て紹介する。

## 症例 1

37歳、女性、未婚

【主 訴】 生理不順

【家族歴】 特記事項なし

【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 X-3年9月25日に、冷え症、耳鳴り、めまい、頭痛、生理不順を主訴に、当院を受診した。やややせ型の体格で生理時に症状が増悪する傾向がある等から、冷え症や頭痛等に効果のある当帰芍薬散エキス顆粒5.0g/日を処方した。当帰芍薬散エキス顆粒の服薬を始めて、冷え症、耳鳴り、めまい、頭痛等の症状は軽減したが、生理周期は不順のままであった。その後も当帰芍薬散エキス顆粒の服用を続けたが生理不順は改善せず、X年2月5日、2ヵ月過ぎても生理がなかったことから、生理不順を主訴にあらためて漢方治療を開始した。

【現 症】 身長155cm 体重49.0kg 血圧108/48mmHg  
眼球結膜黄疸なし、眼瞼結膜貧血なし、頸部、胸部、腹部異常なし、前脛骨部浮腫なし

【自覚症状】 やや小柄でやや細身の女性、身体が重い、食欲はあまりない、汗をあまりかかない、寒がり、腰から下が冷える、首や背中がこる、腰痛がある、夜間就寝中の排尿はなし、排便は1回/日普通便

【経 過】 患者は3年余にわたり当帰芍薬散エキス顆粒を服薬していたが、生理周期についてははっきりした効果が認められていなかった。そこで生理不順のほかに、下半身の冷え、耳鳴り、腰痛等の自覚症状があることも考慮し、八味地黄丸エキス顆粒5.0g/日へと変更した。

1ヵ月後の同年3月2日受診時、「八味地黄丸エキス顆粒は服用を続けているが生理はまだない」とのことであった。さらに同薬を継続服用し経過観察したが、1ヵ月後の4月8日受診時にも、「やはり変化はなく、生理はない」とのことであった。

ここで八味地黄丸エキス顆粒を7.5g/日へ増量するか、他の漢方薬に切り替えるか迷った。しかし、主訴は生理不順で、その他自覚症状として下半身の冷えと腰痛の訴えがあること、また漢方学的所見からは、古典的に八味地黄丸の投薬目標であるやややせ型の体格で、腹部の軟弱な状態「小腹不仁」を認めることなどから、八味地黄丸を継続することとした。しかし漢方薬の効果は量だけに依存するものではなく、量が少なくても多少の効果が現れるのが普通であるが、この症例では主訴である生理不順に関しては全く変化がなかった。そのため単に八味地黄丸エキス顆粒を増量するのではなく、生薬粉末を固形化した丸薬である八味丸40丸/日へと変更した。

服薬を始めて1ヵ月後のX年5月11日に5日間の生理となった。服薬をそのまま続けたところ引き続き、6月20日

に、そして8月4日にと生理がみられるようになった。その後も生理はあったが、生理周期がまだ40日前後と長めだったので、X+1年2月13日から八味丸40丸/日から60丸/日へと増量した。その後生理は、同年4月15日から、そして5月20日から、6月24日から、7月25日からと、ほぼ30日周期でみられるようになっている(図1)。

## 症例 2

29歳女性、未婚、病院勤務の薬剤師

【主 訴】 生理不順

【家族歴】 特記事項なし

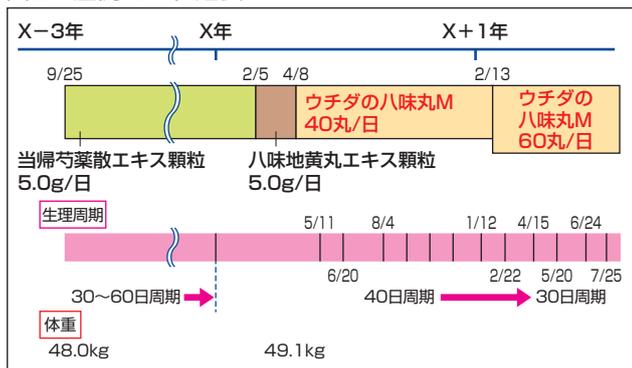
【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 12歳で初潮があり、その後は18歳まで35日から42日周期で生理はあった。19歳から生理周期が長くなり、まもなく生理がみられなくなった。婦人科を受診したが、基礎体温は二相性にならず不規則で、その結果ホルモン療法を受けることとなった。その後は定期的に治療を受け生理も規則的にみられていたが、治療を中断すると生理は止まるといった状態であった。

そのためX-5年3月、24歳時に生理不順に対して漢方治療を希望し、前医療機関を受診した。そこで桂枝茯苓丸エキス顆粒5.0g/日と六味丸エキス顆粒5.0g/日を処方され服薬し始めた。当院へは同年6月24日に同主訴にて初診した。初めは前医からの処方を引き継いだり、生理周期が不安定だったため同年10月1日に六味丸エキス顆粒5.0g/日から八味地黄丸エキス顆粒5.0g/日へ切り替えた。その後約2年間は同薬を服薬したが、その間はホルモン療法を受けずに生理は35日から42日周期でみられた。やや長めの生理周期ではあったが、患者自身は安定したと考え、X-3年9月末で自己判断にてエキス顆粒の服薬を中止した。服薬中止後も生理は同じ周期で変わりなくみられた(図2)。

X年に入っても生理周期は42日周期で落ち着いていた

図1 症例 1 経過表



が、ここ2ヵ月ほど生理がみられないため、X年8月16日に当院を受診した。

【現 症】 身長158cm 体重48.0kg 血圧102/54mmHg  
眼球結膜黄疸なし、眼瞼結膜貧血なし、頸部、胸部、腹部に異常なし、前脛骨部浮腫なし

【自覚症状】 皮膚はやや浅黒く、やや細身の女性、食事は普通に摂れている、睡眠障害はなし、暑がり寒がりはなし、冷えはなし、頭痛はなし、肩こりはなし、めまいはなし、立ち仕事のため腰痛はある、夕方下肢がむくみやすい、夜間就寝中の排尿はなし、排便は1回/日普通便

【経 過】 自覚症状では主訴である生理不順のほか大きな訴えもなく、仕事からくる腰痛と下肢のむくみくらいであった。診察では小腹不仁を認めややせ型の体格であった。しかし数年前まで桂枝茯苓丸エキス顆粒と八味地黄丸エキス顆粒を服薬し、生理周期にはそれなりに効果はみられていた。そこで数少ない自覚症状の腰痛と下肢のむくみ、そして小腹不仁から八味地黄丸の適応はあると考えた。ただし、前回エキス顆粒の服薬でも効果は認められたが、生理周期が長めだったことを考慮して今回は八味丸40丸/日から始めた。

服薬し始めて約1ヵ月後の、X年9月19日から5日間の生理となった。その後も同年10月20日から、そして11月22日から、12月20日からと順調に生理はみられるようになった。しかしその次のX+1年1月27日からやや周期が延びだし、同年2月には生理はみられず、次の生理日は3月16日となった。

そこでX+1年4月11日受診時から、八味丸を40丸/日から60丸/日に増量した。その後の生理周期は、例えば、同年7月3日から、そして同年8月5日から、9月5日から等と規則的にみられた。また引き続き同様にX+2年5月4日から、そして同年6月2日から、7月4日から、8月6日から等とほぼ30日周期で規則的にみられ続けている(図3:次頁参照)。

【考 察】 八味地黄丸は、地黄、山茱萸、山薬、沢瀉、茯苓、

図2 症例 2 経過表①

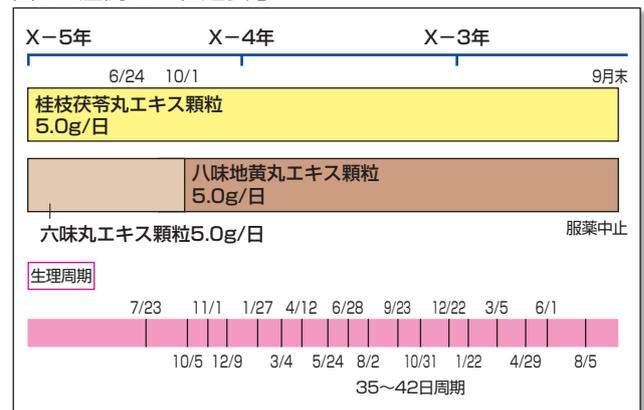
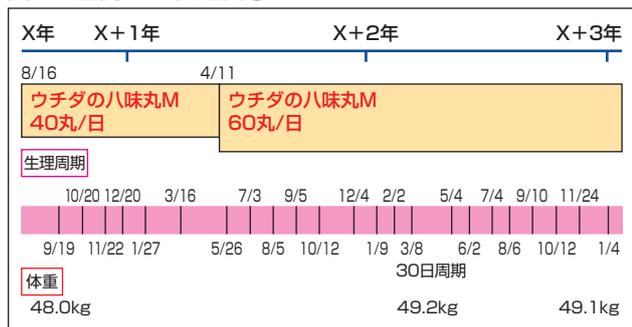


図3 症例2 経過表②



牡丹皮、桂枝、附子の8生薬から構成されており、東洋医学の病名では「腎虚」に対する代表的な漢方薬である。

「腎虚」とは、成長、発育、生殖能全般をコントロールする組織の機能低下を指し<sup>1)</sup>、糖尿病、高血圧症、腰痛、浮腫、腎炎、気管支喘息、認知症など八味地黄丸の適応は広く、またその報告例も数多くみられる<sup>2-5)</sup>。

加えて不妊症への報告例も多い。白杵等は高プロラクチン血症性不妊患者、24歳から38歳の女性27例に八味地黄丸エキス顆粒5.0g~10.0g/日を経口投与し、血中プロラクチン値の改善と12例の妊娠(44.44%)を報告している<sup>6)</sup>。

また志馬等は難治性不妊50症例に八味地黄丸エキス顆粒7.5g/日または八味丸60丸/日を投与して6ヵ月までに45例(90%)の妊娠症例を報告している<sup>7)</sup>。この中で八味地黄丸エキス顆粒の内服で妊娠に至らなかった症例の一部に、八味丸に変更したところ妊娠に至った症例が比較的多く、生薬の丸剤での効果が強まった可能性についても言及している。

婦人科疾患について成書、報告例では当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、温経湯、加味逍遙散等の記載が多い。八味地黄丸についても述べられてはいるが、それらに比べると多いとは言えない。その理由のひとつとして八味地黄丸の構成生薬に、虚弱者の疼痛緩和に用いられる附子が配合されているため、八味地黄丸の解説には「中年以降」や「痛み」「疼痛」等の記載を伴うことが多い。実際若い女性に使用することにやや躊躇してしまうのが実情である。

今回症例数は2症例と少ないが、比較的長期にわたり観察できた生理不順を報告した。1症例目は生理不順で頻用される当帰芍薬散エキス顆粒を数年来服薬していても、生理周期に関しては目立った効果は認められなかった。そのため腰から下肢への冷え、腰痛と小腹不仁を手がかりに八味地黄丸へ切り替えた。ただし同じ八味地黄丸でもエキス顆粒では変化はみられず、生薬末を丸めた丸剤に切り替えることによって症状の改善をみた。

2症例目は六味丸エキス顆粒、八味地黄丸エキス顆粒の服薬歴があり、エキス顆粒でもそれなりに効果はあった。

しかし腰痛と夕方のみられやすい下肢の浮腫と小腹不仁から八味地黄丸単剤とし、しかもエキス顆粒ではなく生薬末を丸めた丸剤によって症状は明らかに改善した。しかも2症例とも用量依存的に効果が認められた。

同一の漢方薬における剤型の違いとその含有成分について、鳥居塚等は桂枝茯苓丸の煎剤と丸剤を比較し報告している<sup>8)</sup>。彼等は桂枝茯苓丸の煎剤と丸剤の両者に、明らかな薬効の相違を認める症例を経験し<sup>9)</sup>、そこから両者を比較検討することに至った。その結果、桂枝茯苓丸の煎剤、丸剤の成分含量が異なることを明らかにした。八味地黄丸は、血流の改善に効果があると考えられている脂溶性成分であるペオノールおよびペオニフロリンなどの精油成分を含有する<sup>10)</sup>。丸剤は抽出工程を経ずに粉末状の生薬末から作製されるため、水溶性成分と脂溶性成分の両方を含んでいる。一方、エキス顆粒は主に水溶性成分で構成される。この事実に基づいて、丸剤はエキス顆粒と製造方法が異なることから、ペオノールやペオニフロリンなどの精油成分を大量に含有している可能性がある。本研究の症例において月経周期が改善された理由は、丸剤を構成する脂溶性成分が骨盤内うっ血による血流障害を改善したためである可能性がある。

八味地黄丸については、先に述べたように志馬等は不妊治療に生薬の丸剤化がその効果を強めている可能性について言及している。今回は2症例と少ないが、八味地黄丸のエキス製剤と丸剤においても同様にその効果を強めている可能性があり、八味地黄丸エキス顆粒と生薬末を丸めた八味丸との両者の薬効の違いが示唆された。

ただし、本研究は2例の症例報告に基づく推論であることから、さらに多くの症例での検討が必要であると考えている。

## 【参考文献】

- 1) 寺澤捷年: 症例から学ぶ和漢診療学、医学書院、1990
- 2) 伊藤 隆 ほか: 八味地黄丸の慢性喘息に対する効果(第1報). 日東医誌 47: 433-441, 1996
- 3) 伊藤 隆 ほか: 八味地黄丸の慢性喘息に対する効果(第2報). 日東医誌 47: 443-449, 1996
- 4) 加藤士郎 ほか: 生理不順を伴う気管支喘息に補腎剤が著効した3症例. 漢方と最新治療 17: 304-309, 2008
- 5) 春田道雄: 精神神経科における八味地黄丸の応用. 漢方と最新治療 9: 249-252, 2000
- 6) 白杵 愨 ほか: 高プロラクチン血症患者への八味地黄丸の臨床応用. 産婦人科漢方研究のあゆみ 5: 43-54, 1988
- 7) 志馬千佳 ほか: アンチエイジングを目的とする「八味地黄丸」により妊娠に至った難治性不妊50症例の検討. 産婦人科漢方研究のあゆみ 25: 99-105, 2008
- 8) 鳥居塚和生 ほか: 桂枝茯苓丸の製剤学的検討—煎剤および丸剤の成分比較. 日東医誌 35: 185-189, 1984
- 9) 寺澤捷年 ほか: 自家製・桂枝茯苓丸の臨床効果に関する研究. 日東医誌 35: 131-136, 1984
- 10) Gai Z, et al.: Paeonol Protects Against Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rats by Restoring Vascular Endothelium. Biosci Biotechnol Biochem 83: 1992-1999, 2019

# フレイルの合併に注目した 難治性めまい治療

## —めまい集団リハビリテーションと人参養栄湯の併用療法—

横浜市立みなと赤十字病院 めまい平衡神経科 部長 (神奈川県) 新井 基洋

### I. はじめに

めまい患者の多くは精神的不安を有することが報告されており、このことがめまいを難治化させ患者のQOLを低下させる大きな原因となっている<sup>1-5)</sup>。さらに、めまい患者は不安に加えうつ状態も併存することから自宅安静となり<sup>3-5)</sup>、ひいてはサルコペニアを合併することでより難治化することも珍しくない<sup>6)</sup>。

近年、サルコペニアを中核症状とするフレイルの概念が注目されている。フレイルは、健常と要介護の中間に位置する状態であり、①体重減少、②疲労感、③歩行速度の低下、④身体活動性の低下、⑤筋力の低下、の5つの症状のうち3症状以上を有する場合をフレイルと診断する<sup>7)</sup>。

筆者は、慢性難治性めまい患者のフレイル合併率が高いことを明らかにし、難治性めまいの治療に加えフレイル状態に介入することが必要と考え、フレイル・サルコペニアに対する効果が期待される人参養栄湯に着目した。

本稿では難治性めまい患者に対して、筆者がめまい専門医として長年行っているめまい集団リハビリテーション(以下、めまいリハ)と、フレイルへの介入方法の一つである人参養栄湯の併用療法の効果について検討した筆者の臨床研究の結果を踏まえ<sup>8, 9)</sup>、高齢化が進行するわが国で今後ますます増加が予想されるフレイルを合併する難治性めまい患者への介入方法について考察する。

### II. 慢性難治性めまい患者における フレイルの合併率

本研究の対象患者は、前施設における3ヵ月以上の治療では効果が不十分で、当科を紹介受診した難治性めまい患者47例中、本研究への参加に同意が得られ、治療開始時から6ヵ月後まで追跡および検査が施行できた31例(男性2例・女性29例、平均年齢64.5±11.9歳)で、全例に疲労倦怠の訴えがあり、人参養栄湯の投与対象と考えられる

患者であった。めまいの診断では、難治性良性発作性頭位めまい症(BPPV)14例(外側半規管クプラ型BPPV11例、後半規管クプラ型BPPV1例、Possible BPPV2例)、持続性平衡障害6例(加齢性めまい3例、原因不明3例)、一側前庭障害代償不全6例(前庭神経炎後遺症3例、他3例)、その他内耳性めまいが5例であった。

対象患者31例中、フレイルの基準を満たす患者(以下、フレイル群)は14例(女性14例、67.3±7.9歳)でフレイル合併率は45.2%であった。一方、非フレイルの患者(以下、非フレイル群)は17例(男性2例、女性15例、62.2±14.3歳)であった。

また、対象患者を治療開始時の年齢で65歳未満の患者と65歳以上の患者に分けて検討したところ、65歳未満の患者は12例(男性1例、女性11例、51.9±9.1歳)、65歳以上の患者は19例(男性1例、女性18例、72.4±3.8歳)であり、フレイル合併例は65歳未満の患者では5例(フレイル合併率41.7%)、65歳以上の患者では9例(同47.4%)であった。

本邦の地域在宅高齢者におけるフレイル有症率は平均11.5%、フレイル予備群は32.8%と報告されており<sup>10)</sup>、本研究の結果から難治性めまい患者のフレイル合併率は一般の高齢者に比して明らかに高いことが示唆された。

### III. フレイルに対する介入方法としての人参養栄湯

めまい治療の基本は薬物療法であることは言うまでもないが、本邦では約40年間にわたり新しいめまい治療薬が上市されていない。筆者はめまい専門医として、米国では標準治療であるめまいリハを治療に取り入れ、さらに現在めまい治療に使用可能な薬剤を組み合わせるなど治療上の工夫をしている<sup>6)</sup>。

また、めまい治療における漢方薬の可能性にも着目し、消化器症状を呈する胃腸虚弱のみられる高齢患者に対する半夏白朮天麻湯<sup>11)</sup>、精神症状を伴う患者に対する補中

益気湯の効果<sup>12)</sup>について検討し、従来の治療に加えて漢方薬を併用することの意義について報告している。

フレイルの介入方法としては、食事、運動、生活習慣や社会参加など多面的なアプローチが試みられている。さらに近年では漢方薬を中心とした治療介入の可能性が検討されており、その一つに人参養栄湯がある<sup>13)</sup>。人参養栄湯は「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」の効能を有しており、フレイルやサルコペニアに対する効果に関する報告も多く、筋肉量や筋質の改善、骨格筋率の改善作用などが報告されている<sup>13-15)</sup>。また、構成生薬の遠志、白朮には抗うつ作用が報告されていることから<sup>16, 17)</sup>、精神症状の改善効果も期待できる。

以下に、難治性めまいの背景にあるフレイルの合併に着目して、めまいリハと人参養栄湯の併用療法の有用性について、筆者が検討した結果を紹介する。

## 1. 試験方法

### － 対象と方法 －

先に示した疲労倦怠を有する難治性めまい患者 31例を対象に、入院(4泊5日)によるめまいリハを施行し、入院期間終了1ヵ月後、3ヵ月後、6ヵ月後の外来受診と、その間の自宅でのめまいリハ1日3回を施行させた。さらに全症例にクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日、分2)を入院期間および入院治療後6ヵ月間投与した。抗めまい薬を含むその他の薬剤は使用しなかった。

めまいリハは、北里方式<sup>18)</sup> 改変による手法であり、坐位 7種、立位 8種、歩行 3種、仰臥位 4種の計22種類のレッスンを患者の状態により組み合わせて、段階的に行った<sup>2, 6, 18)</sup>。入院中の1回の施行時間は約20分で、1日4回集団で行った。

## － 評価方法 －

めまいの評価は、DHI(Dizziness Handicap Inventory)と重心動揺検査を施行した。

精神症状の評価は、STAI(State-Trait Anxiety Inventory)、SDS(Self-rating Depression Scale)、POMS(Profile of Mood States Brief Japanese Version)、SF-8と基本チェックリスト<sup>19)</sup>のうつに関する質問5項目(No.21~No.25)を用いた。

フレイルの評価は、フレイルの5症状、基本チェックリストのうつ以外のサブスケール6要素(総合、運動機能、栄養、口腔機能、外出、物忘れ)の20項目、活動量、左右握力、VASスコア(疲労・食欲低下)、5m歩行速度、身体検査(体重、BMI)、血液検査(総タンパク質、アルブミン、アルブミン/グロブリン:A/G比)について検討した。

## 2. めまいに対する効果

### － DHI －

DHIはめまい症状(DHI-P)、めまいに伴う身体機能障害(DHI-F)、めまいに伴う精神症状(DHI-E)およびそれらの合計スコア(DHI-T)からなる。全症例のDHI-Tは治療前に比して治療開始1ヵ月後・3ヵ月後・6ヵ月後のいずれの観察時期においても有意な改善が認められた(図1)。

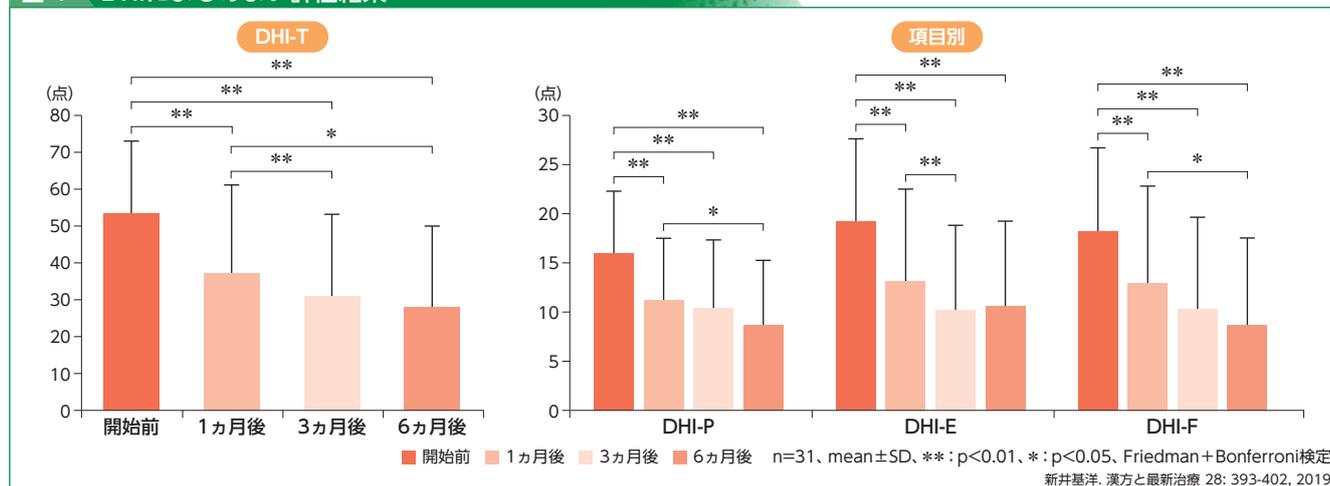
フレイル群・非フレイル群の検討では、両群ともに治療前に比していずれの観察時期においても有意な改善が認められた(図2)。フレイル群の治療開始6ヵ月後の値は、非フレイル群の治療前の値に近似していた。

### － 重心動揺検査 －

全症例の検討では、治療前後の開眼総軌跡長に変化はなかった。閉眼総軌跡長は治療前に比して3ヵ月後で有意な改善を認めた。

フレイル群・非フレイル群の検討では、開眼総軌跡長は

図1 DHIによるめまい評価結果



両群ともに改善は認められなかった。閉眼総軌跡長については、フレイル群で治療前に比して治療開始1ヵ月後・3ヵ月後で有意な改善が認められたが、非フレイル群では改善は認められなかった。

### 3. 精神症状に対する効果

#### — STAI —

全症例の検討では、状態不安検査と特性不安検査ともにいずれの評価時期においても治療前に比して有意な改善が認められた(図3)。

フレイル群・非フレイル群の検討では、状態不安検査はフレイル群で治療開始1ヵ月後に治療前に比して有意な改善が認められた。非フレイル群ではいずれの評価時期においても治療前に比して有意な改善が認められた。特性不安検査では、フレイル群でいずれの評価時期においても、また非フレイル群では治療開始1ヵ月後、6ヵ月後に治療前に比して有意な改善が認められた。

#### — SDS —

全症例の検討では、いずれの評価時期においても治療前に比して有意な改善が認められた(図4)。フレイル群・非フレイル群の検討でも同様の結果であった。

#### — POMS —

全症例の検討では、いずれの評価時期においてもTMD(情緒不安定)は治療前に比して有意な改善が認められた。

フレイル群・非フレイル群の検討では、フレイル群で3ヵ月後、非フレイル群でいずれの観察時期においても治療前に比して有意な改善が認められた。

#### — SF-8 —

全症例の検討では、PCS(身体機能面)で治療開始1ヵ月後、3ヵ月後、MCS(精神面)でいずれの観察時期においても治療前に比して有意な改善が認められた。

フレイル群・非フレイル群の検討では、PCSについてはフレイル群では有意な変化はなかったが、非フレイル群

図2 DHI-Tによるめまい評価結果 —フレイル群・非フレイル群—

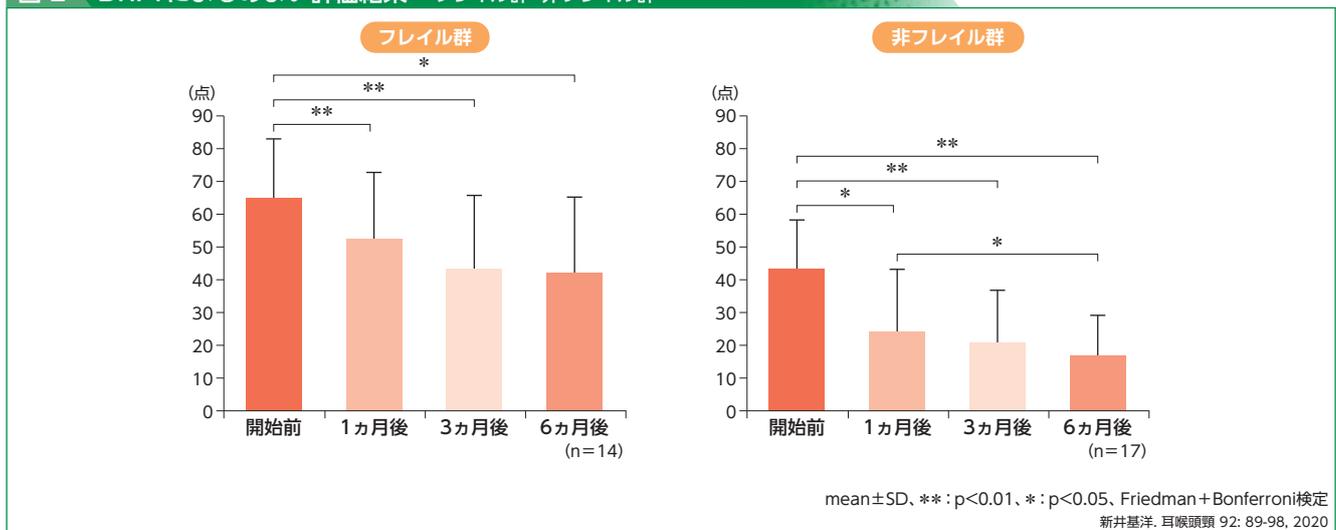


図3 STAIによる精神症状評価結果

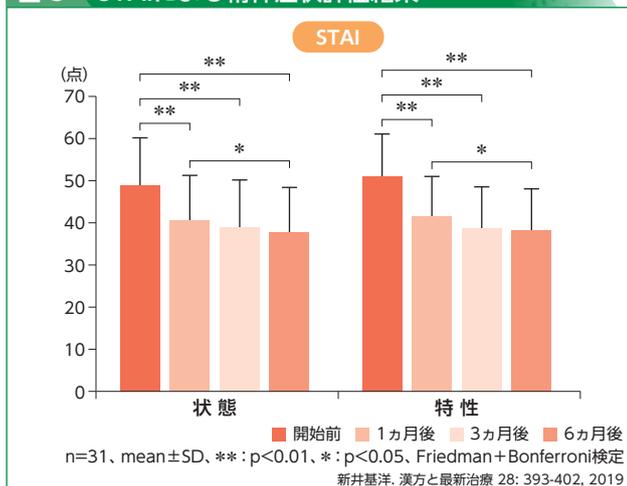
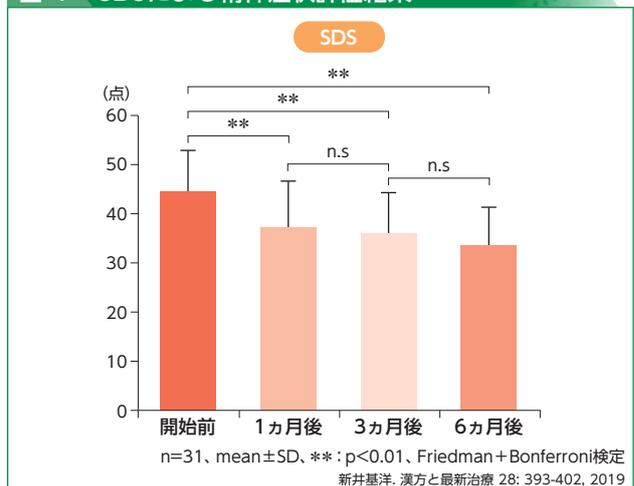


図4 SDSによる精神症状評価結果



では治療開始1ヵ月後で治療前に比して有意な改善が認められた。MCSについては、フレイル群ではいずれの観察時期においても治療前に比して有意な改善が認められたが、非フレイル群では有意な改善は認められなかった。

－ 基本チェックリスト(25項目の内うつ5項目を含む) －

全症例の検討では、治療開始3ヵ月後、6ヵ月後で治療前に比して有意な改善が認められた。フレイル群・非フレイル群の検討では、フレイル群で治療開始3ヵ月後、6ヵ月後で治療前に比して有意な改善が認められたが、非フレイル群では有意な改善は認められなかった。

4. フレイル評価

－ フレイル症状評価 －

患者が有するフレイル症状数は、めまいリハと人参養湯の併用治療によって有意に減少し(図5左)、フレイル群の14例中11例(78.6%)は非フレイルとなった。特にフレイルの5つの症状の中でも体重減少の改善率は83.3%、歩

行速度の低下の改善率は82.4%と高い改善効果が認められた(図5右)。

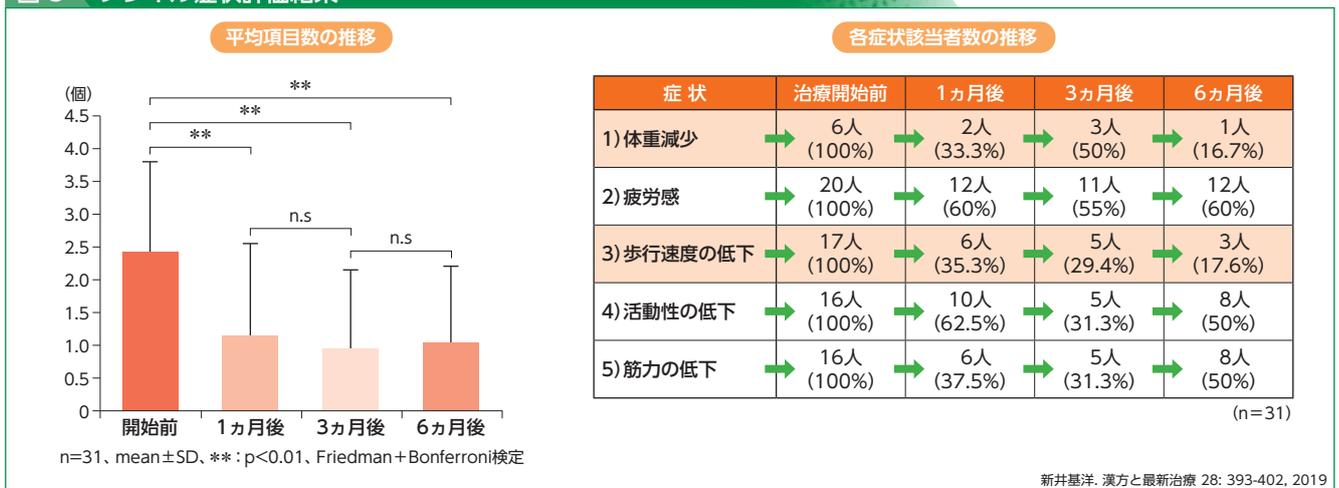
フレイル群・非フレイル群の検討でも同様の結果であり、フレイル群の6ヵ月後の値は非フレイル群の治療前の値に比較的近似していた(図6)。症状別の改善率は、フレイル群で体重減少と筋力低下の改善率がいずれも75%であり、非フレイル群では歩行速度の改善率は75%、筋力低下の改善率は100%と高かった。

年齢別の検討では、65歳未満群のフレイル患者5例は治療開始6ヵ月後に3例が非フレイルとなった(改善率60.0%)。65歳以上群のフレイル患者9例は治療開始6ヵ月後に8例が非フレイルとなった(改善率88.9%)。両群ともにフレイルの5症状はすべて改善傾向を認め、特に体重減少と歩行速度の低下に改善を認めた。

－ フレイル検査 －

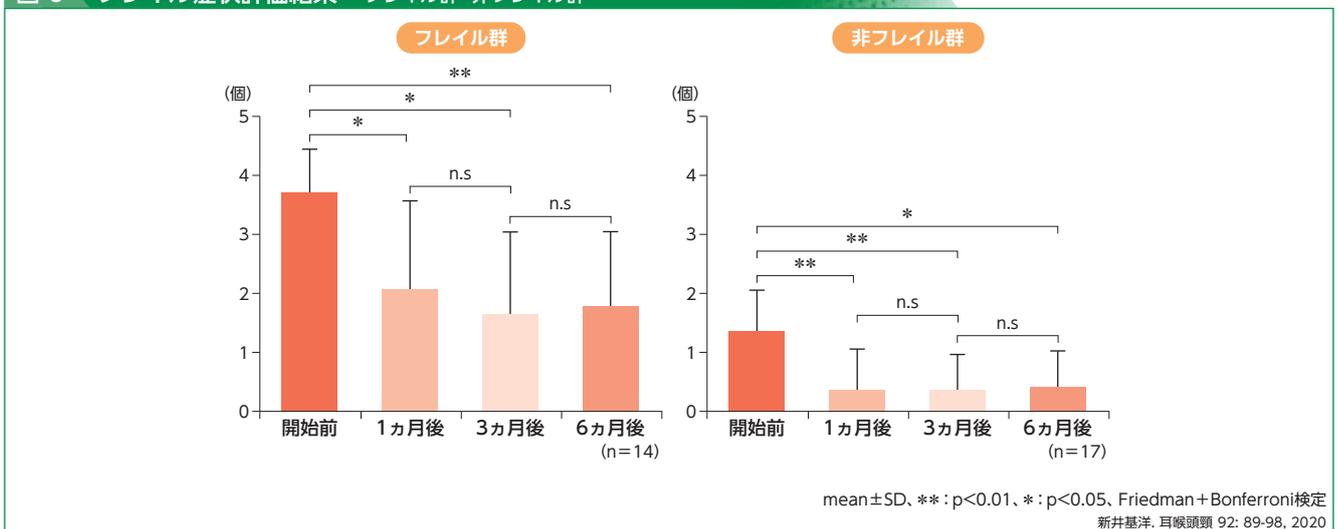
① 基本チェックリスト(うつの5項目を除く20項目)：全症例の検討では、いずれの観察時期においても治療前

図5 フレイル症状評価結果



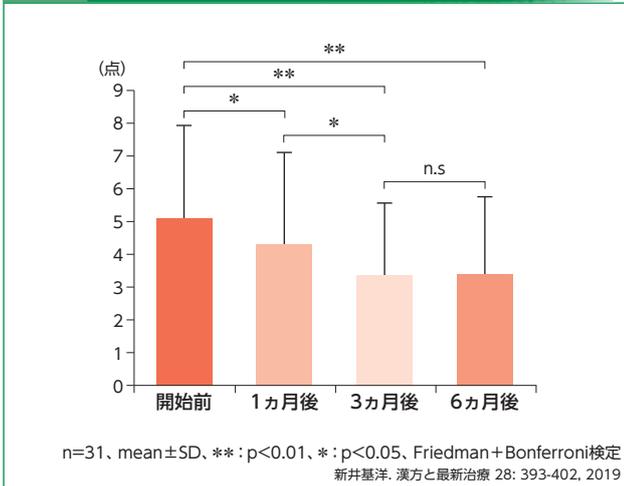
新井基洋. 漢方と最新治療 28: 393-402, 2019

図6 フレイル症状評価結果 -フレイル群・非フレイル群-



に比して有意な改善が認められ(図7)、項目別では運動機能が治療開始3ヵ月後で有意な改善が認められた。フレイル群・非フレイル群の検討では、フレイル群の6ヵ月後の値は非フレイル群の治療前の値に比較的近似していた(図8)。

図7 基本チェックリスト(20項目)による評価



- ② **活動量**：全症例の検討では、1週間当たりの活動時間に変化はなかったが、活動日数(歩行)は治療開始3ヵ月後で治療前に比して有意に増加した。フレイル群・非フレイル群の検討では、両群ともに活動日数に変化はなかったが、フレイル群では安静時間が6ヵ月後で治療前に比して有意に改善した。
- ③ **握力**：全症例の検討では、左平均握力は治療3ヵ月後で治療前に比して有意に改善した。フレイル群・非フレイル群の検討では、両群ともに治療開始3ヵ月後で治療前に比して有意な改善が認められた。また、年齢別の検討では、65歳以上群で左右ともに治療開始3ヵ月後、6ヵ月後に治療前に比して有意な改善が認められた(図9)。
- ④ **VASスコア(疲労・食欲不振)**：VASスコア(疲労)は全症例で、治療開始3ヵ月後、6ヵ月後に治療前に比して有意な改善が認められ、フレイル群・非フレイル群ともに、治療開始6ヵ月後に治療前に比して有意な改善が認められた。しかもフレイル群の治療開始6ヵ月後の値

図8 基本チェックリスト(20項目)による評価 -フレイル群・非フレイル群-

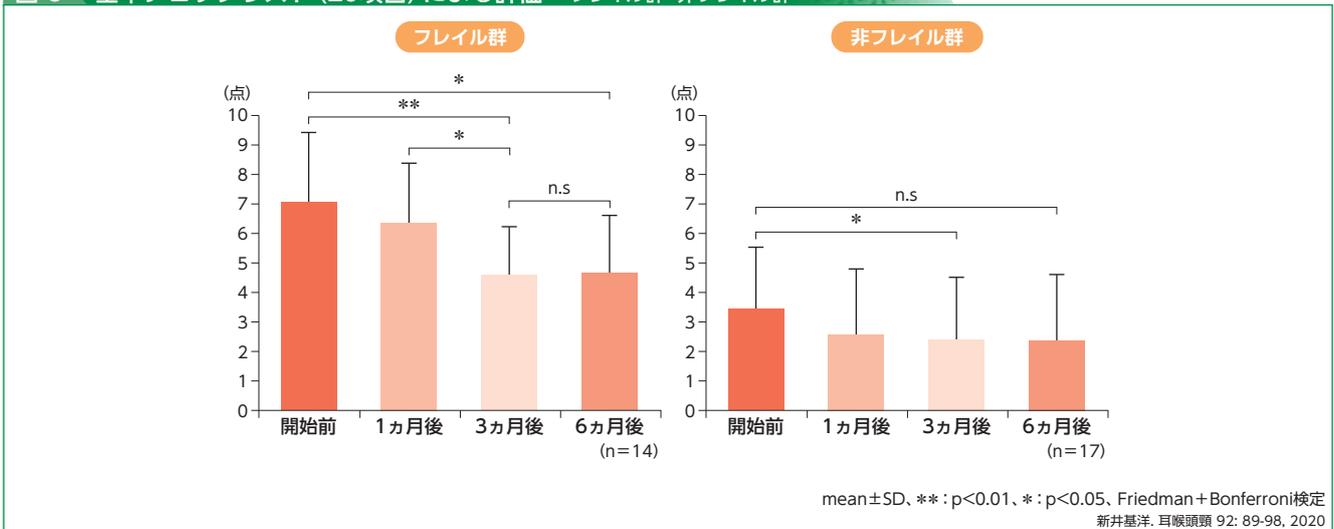


図9 握力の推移 -65歳以上群-

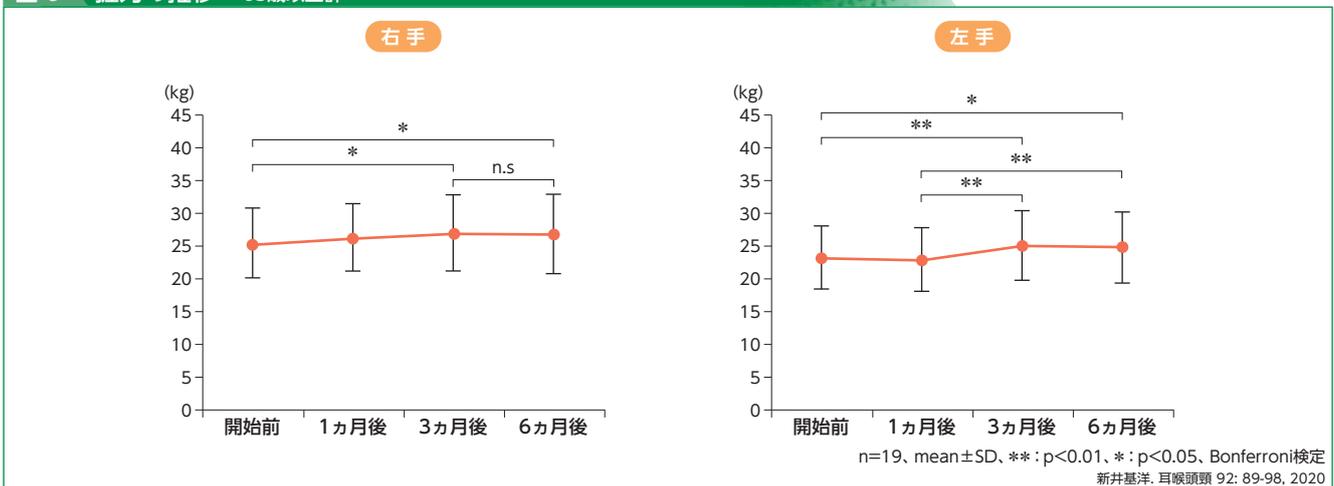
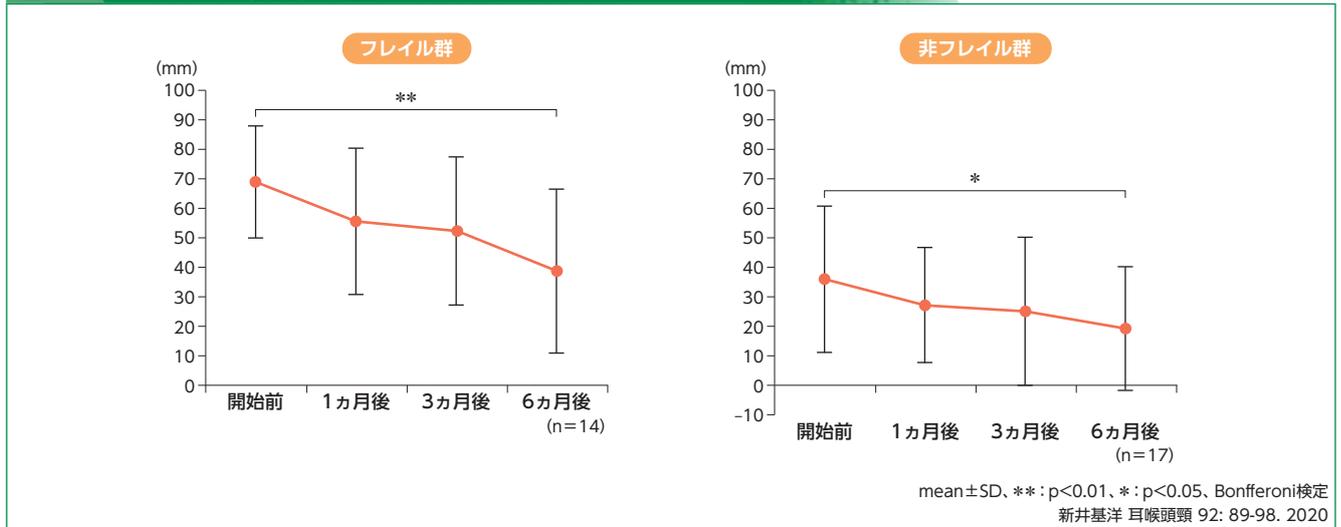


図 10 VASスコア (疲労) の推移 -フレイル群・非フレイル群-



は非フレイル群の治療前値に近似していた(図10)。VASスコア(食欲不振)については、有意な変化はなかった。

- ⑤ 5m歩行速度、身体検査(体重、BMI)、血液検査(総蛋白質、アルブミン、A/G比)：全症例およびフレイル群、非フレイル群のいずれの群でも有意な変化はなかった。

#### IV. まとめ

##### —めまい治療におけるフレイルへの適切な介入の必要性

わが国における65歳以上の高齢者数は3557万人であり、全人口の28.1%を占めることが報告されている(2018年9月、総務省)。近年では、めまい・ふらつきを訴える患者は前庭小脳を含めた中枢神経の加齢変化に加え、筋肉や神経の衰え等で、立つ・歩く動作が困難になり(ロコモティブシンドロームの合併)、要介護や寝たきりの状態への移行の可能性があるフレイルの合併例が増加している。実際に筆者の検討の結果、難治性めまい患者におけるフレイルの合併率は、地域在宅高齢者に比べても約4倍も多いことを確認した<sup>8, 10)</sup>。調査対象が異なるとはいえ、注目に値する結果であった。

筆者の検討から、難治性めまい治療におけるめまいリハと人参養栄湯の併用療法の有用性が示唆される結果が得られた。治療期間については、非フレイル群では6ヵ月間で有用性を確認したが、フレイル群では6ヵ月間の治療で非フレイルに改善することが期待されることから、さらに6ヵ月間の継続治療が必要であり、難治性めまい治療に対するめまいリハと人参養栄湯の併用療法は12ヵ月間の介入が治療期間の目安であることを示すことができた。

また、65歳以上群と65歳未満群での検討の結果から、65歳以上群ではめまいリハに加えて人参養栄湯の併用が

有用であることはもちろんのこと、65歳未満群でもフレイルを意識して人参養栄湯による介入が必要であると考えられた。

以上の結果から、疲労倦怠を訴える難治性めまい患者の治療ではフレイルにも注目し、ひいてはめまい患者の診療に携わる耳鼻咽喉科や内科の医師もまた、平衡障害の治療だけでなく患者のフレイルを念頭に置いて、適切に介入する必要性があるものと思われた。

#### 【参考文献】

- 1) 高橋直一, 新井基洋: めまい患者における不安についての検討—STAI検査を用いて. 耳鼻・頭頸外科 78: 933-936, 2006
- 2) 新井基洋 ほか: めまい集団リハビリテーションの治療成績(第1報). Equilibrium Res 69: 225-235, 2010
- 3) 新井基洋 ほか: めまい集団リハビリテーションによる患者のQOL改善と不安・抑うつとの関係. Equilibrium Res 68: 430-436, 2009
- 4) 新井基洋 ほか: めまい集団リハビリテーションとSSRIの併用療法(第1報). 心身医 51: 416-423, 2011
- 5) 新井基洋 ほか: めまい集団リハビリテーションとSSRIの併用療法(第2報). 心身医 51: 919-926, 2011
- 6) 新井基洋: 総説「第118回日本耳鼻咽喉科学会総会ランチョンセミナー」めまいリハビリテーションと漢方薬の選択について. 日耳鼻 120: 1401-1409, 2017
- 7) John E. Morley, et al.: Frailty Consensus: A Call to Action 14: 392-397, 2013
- 8) 新井基洋 ほか: 難治性めまいに対する集団リハビリテーションと漢方製剤の併用療法(第7報)—フレイル治療の必要性と人参養栄湯の効果について—. 漢方と最新治療 28: 393-402, 2019
- 9) 新井基洋: フレイルを合併した難治性めまい患者におけるめまいリハビリテーションと漢方併用療法の効果. 耳鼻喉頭 92: 89-98, 2020
- 10) Shimada H, et al.: Combined Prevalence of Frailty and Mild Cognitive Impairment in a Population of Elderly Japanese People. J Am Med Dir Assoc 14: 518-524, 2013
- 11) 新井基洋: めまい集団リハビリテーションと漢方製剤の併用療法—半夏白朮天麻湯と消化器症状に関する検討(第二報)—. 医学と薬学 73: 1171-1180, 2016
- 12) 新井基洋 ほか: めまい集団リハビリテーションと補中益気湯の併用療法—抑うつ傾向がみられるめまい患者の治療—. 心身医 52: 221-228, 2012
- 13) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front Nutr. 2018 Sep 24; 5: 73. doi: 10.3389/fnut.2018.00073. eCollection 2018
- 14) Ohsawa M, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. Front Pharmacol. 2018 Nov 30; 9: 1400. doi: 10.3389/fphar.2018.01400. eCollection 2018
- 15) 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. phil漢方 70: 12-14, 2018
- 16) Yuan Hu, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J Pharm Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 17) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AOMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- 18) 徳増厚二: めまいのリハビリテーション. JOHNS 17: 825-829, 2001
- 19) 地域支援事業実施について: 平成22年8月6日老初0806 第1号, 厚生労働省老健局長通知

芋焼酎の有効成分  
ゲラニオールの血糖降下作用鄭 凱駿<sup>1)</sup>、宇都 奈々美<sup>1)</sup>、榊 弥香<sup>1)</sup>、小林 由基<sup>1)</sup>  
安宅 弘司<sup>1)</sup>、奥津 果優<sup>2)</sup>、乾 明夫<sup>1)</sup>

1) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座

2) 鹿児島大学 農学部附属・焼酎発酵学教育研究センター 焼酎製造学部

## はじめに

焼酎は鹿児島で独自に発達し個性豊かな味わいを持つ蒸留酒として、全国各地で愛飲されている。芋焼酎は南九州で広く栽培されているサツマイモを原料とした焼酎で、飲用時芋に由来する独特な香りを感じることができる。近年、本格芋焼酎に血糖値の上昇を抑制する効果があることが臨床研究で示された<sup>1)</sup>。食事1時間後、2時間後、12時間後に採血し、血糖値、インスリン、アルコール濃度を測定した。その結果、芋焼酎を飲用した被験者の血糖値の上昇が最も抑制されていた。しかし血糖値抑制のメカニズムは、未だ解明されていない。

われわれは芋焼酎の成分を分析し、芋焼酎にゲラニオール(Geraniol)・リナロール(Linalool)・シトロネロール(Citronellol)などの物質が含有されていることを確認した。ゲラニオールは複数の植物アロマオイルの中に存在し、アロマやアロマ業界において最も注目されている分子の一つである。先行研究によって、防蚊剤の効果があることが示されており、抗菌・抗酸化・抗炎症作用があることが明らかになっている。ゲラニオールはがん細胞の化学療法薬に対する感受性を高め、乳がん・肝がん・大腸がんなどについて増殖抑制作用が報告されている。また、近年ゲラニオールの血糖値をコントロールする作用が注目されてきた。リナロールはモノテルペンアルコールの一種であり、優れた香料としてフラワー系エッセンスやアロマなどで用いられ、鎮静効果や抗不安効果、抗菌効果が知られている。リナロールは細胞周期を阻害し、腫瘍細胞の崩壊を促進する。また、糖尿病のラットモデルにおいて、腎保護作用が報告されている<sup>2)</sup>。シトロネロールは天然の有機化合物であり、複数の植物精油及び果物で見られるモノテルペノイドに該当する。シトロネロールも抗菌・抗炎症作用があり、肝保護作用が報告されている<sup>3)</sup>。

胆汁酸は、食事による脂質吸収とコレステロールホメオスタシスに深く関わるが、肝臓や小腸において糖代謝の調節に関与していることが注目されている。胆汁酸受容体 Transmembrane G protein-coupled receptor 5 (TGR5) は、G蛋白結合型受容体で腸管L細胞に存在し、TGR5アゴニストはL細胞からのグルカゴン様ペプチド-1

(GLP-1, Glucagon-like peptide-1)分泌を亢進させる。GLP-1は膵臓ランゲルハンス島β細胞に作用して、インスリン分泌を介した血糖降下作用を示す。GLP-1は中枢に作用し食欲を低減させるなどの報告がある。TGR5遺伝子欠損マウスを用いた検討で、TGR5が食後のGLP-1分泌、血糖低下作用に関与していることが報告された<sup>4)</sup>。近年の研究で、ゲラニオールはGLP-1の分泌を促進することが見出された<sup>5)</sup>。したがって、芋焼酎の香り成分は、血糖のコントロールに対して重要な意義があると考えられ、TGR5との関連にも興味を持たれる。

そこで、本研究ではマウス肝細胞系AML12を使用して実験を行った。肝細胞でのグルコース取り込みに及ぼすゲラニオールの効果を測定した。次いで、ストレプトゾトシン(STZ)を使って糖尿病モデル動物を作製し、ゲラニオール投与後の血中GLP-1濃度を測定した。また、TGR5拮抗薬を用いて、胆汁酸受容体との関連性を検討した。

## 試験方法と結果

## [方法]

## 1. 実験動物

実験動物は、8週齢のWistar系雄性ラット(日本クレア)を使用した。12時間明暗サイクルにセットした実験動物飼育施設内において、設置した動物飼育用アイソレーター内で室内温度23℃、湿度50%に調整して4週間飼育した。

試験当日は、前日より10時間以上の絶食期間を設けた後、早朝空腹時のラットにSTZ 60mg/kg/BW(Sigma)を腹腔内投与した。糖尿病発症の確認については、STZ投与の7日後に簡易血糖測定機を用いて空腹時の尾静脈血の血糖測定を行い、空腹時血糖値260mg/dL以上を糖尿病発症とみなした。

## 2. 薬物投与

濃度が異なるゲラニオール、リナロール、シトロネロール(TAIWAN TEKHO FINE-CHEM Co., Lt)をそれぞれラットの静脈内・腹腔内に投与した。2週間にわたる実験食の摂取期間終了後、各実験動物は12時間の絶食を行い、尾静脈から採血した。また採血後の血液は3,000rpmで遠心分離して血漿を採取後、測定まで氷冷保存した。

### 3. 血糖値と血漿GLP-1濃度測定

血糖値の測定は、ムタロターゼ・GOD法を用いた市販血糖値分析キットを使用した。血漿GLP-1値はELISAサンドイッチ法を用いた市販キット (EZGLP1T-36K; EMD Millipore Co., Billerica, MA, USA) で行った。

### 4. グルコース細胞内取込量測定

肝細胞としてマウスhepatocyte cell line AML12を用いた。細胞内にゲラニオール、リナロール、シトロネロール溶液1 $\mu$ L/10mLをそれぞれ投与し、24時間後に細胞内のグルコース取り込み量を測定した。

市販キットを用い、グルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ (G6PDH) による酵素反応による2DG6P量に比例してNADPHを産生、さらにNADPHの酸化に伴って蛍光基質から生じる蛍光物質の蛍光強度を測定した。

### 5. 統計分析

群間の母平均の差の検定は、Tukey-Kramerの多重比較検定 (全群比較、両側検定) を用い、同じアルファベットを持たない群間に $p < 0.05$ で有意な差が認められるとして表現した。これらの検定は、SPSS統計を用いて行った。

#### 【結果】

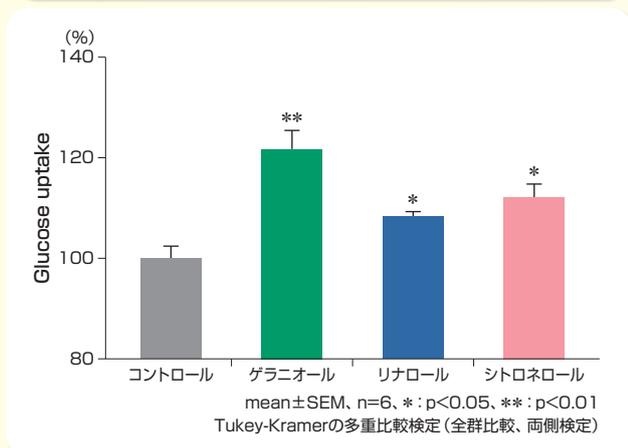
#### 1. グルコース細胞内取込量 (図1)

AML12細胞はゲラニオール、リナロール、シトロネロールを投与した24時間後に2DG6Pの吸収率が著しく増加し (有意な増加)、その中でゲラニオールの増加量が最も著明であった。

#### 2. 芋焼酎の香気成分の1型糖尿病モデルラットに対する影響 (図2、3)

STZによる1型糖尿病モデルラットにおいて、香気成分連続投与2週後、血糖値の増加が抑制された。その中でもゲラニオールの血糖降下率が最も大きく、用量依存性も認められた。また、ゲラニオールはGLP-1分泌に対する促進効果が最も大きく、血中GLP-1濃度の増加も用量依存性が認められた。

図1 グルコース細胞内取込量に及ぼす効果



### 3. 芋焼酎の香気成分と胆汁酸受容体TGR5との関係 (図4)

トリアムテレン (Triamterene) (Sigma-Aldrich Chemical Co., St. Louis, MO, USA) はTGR5阻害剤である<sup>6)</sup>。TGR5とゲラニオールの関連性を判明するため、糖尿病モデルラットにゲラニオール (75mg/kg) を投与する30分前に、濃度の異なるトリアムテレンを2週間連続で腹腔内投与した。トリアムテレン使用量の増加に伴い、ゲラニオールによる血中GLP-1濃度の増加が抑制された。

図2 芋焼酎の香気成分が血糖値に及ぼす効果

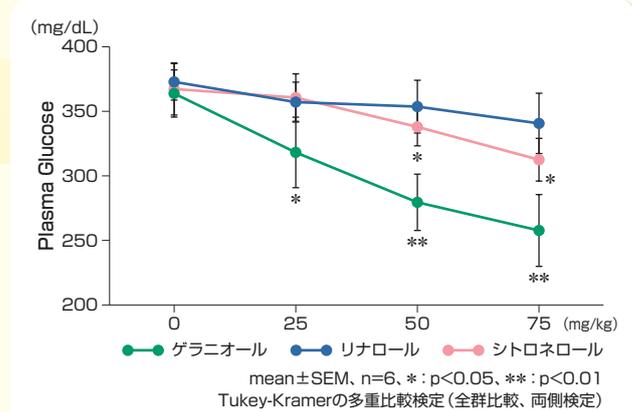


図3 芋焼酎の香気成分がGLP-1分泌に及ぼす効果

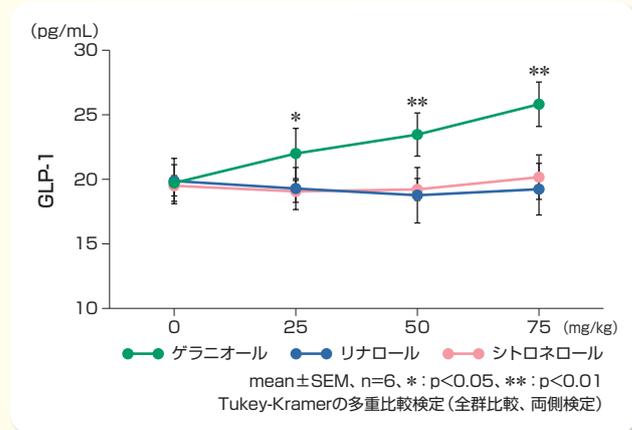
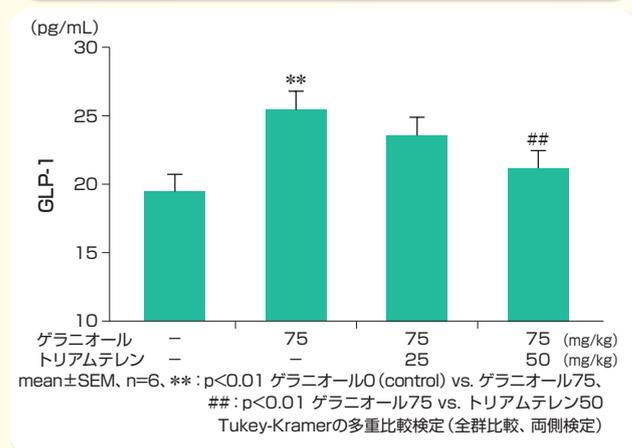


図4 芋焼酎の香気成分と胆汁酸受容体TGR5との関係



## 考察とまとめ

芋焼酎は鹿児島などの南九州を代表する酒であり、さつま芋を原料とするため味はかなり濃厚で、しばしば独特の甘い香りがある。過去のわれわれの研究において、ビールと日本酒、芋焼酎を飲用した際の摂食後の血糖値を比較すると、芋焼酎はビールや日本酒と比べ、食後の血糖値の上昇幅がより小さく、芋焼酎に糖の取り込みを促進する効果があることがわかる<sup>1)</sup>。本試験では、芋焼酎の特定成分ゲラニオール、リナロール、シトロネロールの血糖値上昇抑制作用について検討した。その結果、ゲラニオールは肝細胞内へのグルコースの取り込みを促進することが判明した。ゲラニオールを連続投与すると、糖尿病モデルラットの血糖値が下がり、血中GLP-1濃度も上昇する。

糖尿病治療では、合併症の進展を阻止するために、良好な血糖コントロールが求められる。1型糖尿病では、インスリンを分泌する膵β細胞の破壊消失により、インスリン欠乏に至る<sup>7)</sup>。今回のSTZラットモデルでも、空腹時血糖値は400mg/dL近くにまで上昇が認められた。ゲラニオールの血糖上昇抑制効果は、GLP-1によるインスリン分泌促進や二糖類分解酵素の阻害活性に加え、グリコーゲン合成亢進のメカニズムも重要であると考えられた。

GLP-1は、血糖値を上昇させるホルモンであるグルカゴンの分泌を抑制する。また、膵臓のβ細胞を増殖させる作用が、動物モデルにおいて報告されている。GLP-1受容体は、膵β細胞以外に様々な臓器に発現している。GLP-1は、摂取した食物の胃排出能や食欲を抑制する重要な満腹ホルモンである。日本人はインスリン分泌、とりわけ食後のインスリン分泌能が低いといわれている。TGR5はユビキタスに発現の認められる受容体で、種々の胆汁酸をリガンドとして認識し、細胞内cAMPを上昇させる。小腸下部、大腸においては、胆汁酸によりTGR5が活性化されると、インクレチンGLP-1分泌が亢進する<sup>8)</sup>。本研究でも、TGR5阻害剤によってゲラニオールがもたらしたGLP-1分泌が

著しく抑制された。ゲラニオールはTGR5を介してGLP-1分泌を促進し、肝臓のグルコース取り込みを増加させることにより、血糖抑制作用をもたらすものと思われる。

本研究からも、芋焼酎の有効成分ゲラニオールは、糖尿病モデルラットの血糖改善効果を有することが証明された。適量に芋焼酎を飲用すると、血糖のコントロールに対して有効となりうる可能性が示唆される。ゲラニオールは生姜<sup>9)</sup>、薄荷<sup>10)</sup>にも含まれ、その2つの生薬は、漢方薬では防風通聖散に含まれる。ゲラニオールが防風通聖散の作用の一翼を担うかどうか、今後の検討が必要である。

## 謝辞

焼酎の研究は、鹿児島大学重点領域研究食と健康プロジェクトの一環として行われてきた。鹿児島大学農学部焼酎・発酵学教育研究センターの吉崎由美子准教授および高峯和則教授に謝意を表する。

## 【参考文献】

- 1) Kido M, et al.: Acute effects of traditional Japanese alcohol beverages on blood glucose and polysomnography levels in healthy subjects. *PeerJ* 4: e1853, 2016
- 2) Deepa B, et al.: Linalool, a plant derived monoterpene alcohol, rescues kidney from diabetes-induced nephropathic changes via blood glucose reduction. *Diabetologia Croatica* 40-44, 2011
- 3) Ozkaya A, et al.: Geraniol attenuates hydrogen peroxide-induced liver fatty acid alterations in male rats. *J Intercult Ethnopharmacol* 4; 6: 29-35, 2016
- 4) Morimoto K, et al.: Intestinal bile acid composition modulates prohormone convertase 1/3 (PC1/3) expression and consequent GLP-1 Production in male mice. *Endocrinology* 157: 1071-81. 0, 2016
- 5) Kim KS, et al.: Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice. *SciRep* 25; 7: 13978, 2017
- 6) Li Y, et al.: Investigation of triamterene as an inhibitor of the TGR5 receptor: identification in cells and animals. *Drug Des Devel Ther* 5; 11: 1127-1134, 2017
- 7) Liu JM, Liou SS, Lan TW, Hsu FL, Cheng JT. Myricetin as the active principle of *Abelmoschus moschatus* to lower plasma glucose in streptozotocin-induced diabetic rats. *Planta Med* 71: 617-21, 2005
- 8) Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1. *Biochem Biophys Res Commun* 1; 329: 386-390, 2005
- 9) Azam Dehghani-Samani, Samin Madreseh-Ghahfarokhi, Amir Dehghani-Samani, Yaser Pirali. In-vitro anti-giardial activity and GC-MS analysis of *Eucalyptus globulus* and *Zingiber officinalis* essential oils against *Giardia lamblia* cysts in simulated condition to human's body. *Annals of Parasitology* 65(1), 129-138, 2019
- 10) B. R. Rajeswara Rao, A. K. Bhattacharya, G. R. Mallavarapu, S. Ramesh. Volatile constituents of different parts of coriander (*Mentha arvensis* L.). *FLAVOUR AND FRAGRANCE JOURNAL* 14; 262-264, 1999

# 抑肝散加陳皮半夏の不眠症に対する作用機序と副作用について

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 村田 健太、藤田 日奈、高橋 隆二



## はじめに

近年の急激な社会環境や生活様式の変化によって、不眠をはじめとした睡眠問題を抱える人の数は年々増加傾向である。疫学調査によると、日本全体の21.4%の人が不眠症の症状を呈していることが報告されている。また、睡眠薬の処方率は加齢に伴い一貫して増加を続け、65歳以上では9.4%もの人が睡眠薬を処方されている。

不眠症の薬剤療法は、GABA<sub>A</sub>受容体作動薬であるベンゾジアゼピン系睡眠薬 (BZD) および非ベンゾジアゼピン系睡眠薬 (non-BZD) が主流であるが、これらの薬剤ではふらつきや前向き健忘等の副作用が出やすいという問題点がある。また、加齢に伴い薬剤消失期の延長と体内蓄積が生じやすいことや、BZDの感受性が亢進することなどから、高齢者に対してはnon-BZDのみが推奨されている。

一方、鎮静系抗うつ薬や向精神薬も、不眠症の治療目的に使用されるが、効果や安全性の点で、高齢者の治療に対しては選択が難しい。

そこで依存や離脱症状が少ないとして、2010年よりメラトニン受容体作動薬やオレキシン受容体拮抗薬の服用が承認されているが、依然として副作用の発生頻度は高いのが現状である。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に、悪心・嘔吐・胃内停水などの消化器症状の改善作用を有する陳皮と半夏を配合した処方、認知症に伴う心理症状 (BPSD) に対して有効であることが判明し、精神疾患領域において多く処方されている。

本稿は、2020年2月に *Frontiers in Nutrition* で発表した拙稿<sup>1)</sup> と2018年から2019年にかけて実施された一般使用成績調査<sup>2)</sup> の内容を中心に、近年明らかになった抑肝散加陳皮半夏の作用機序と副作用について記述する。

## 抑肝散加陳皮半夏の作用機序

抑肝散加陳皮半夏はアルツハイマー型認知症にみられる日周リズムの不調を改善したと報告<sup>3)</sup>されたが、その作用機序は不明であった。

そこでわれわれは、睡眠薬の評価系として広く用いられている動物試験である、ペントバルビタール誘発睡眠モデルおよび隔離ストレス誘発不眠モデルを用いて、抑肝散加陳皮半夏の作用機序を検討した。

試験の結果、以下のことが明らかとなった。

- ①抑肝散加陳皮半夏は通常のマウスの睡眠に影響を与えず、隔離ストレスによって誘発される睡眠時間短縮にのみ保護効果を示す (図1A, B)。
- ②表現型の違いから、ベンゾジアゼピン系睡眠薬とは作用機序が異なる (図1A)。
- ③GABA受容体の阻害剤を投与することで、抑肝散加陳皮半夏は効果を示さなくなる (図1B)。
- ④GABA受容体の正の調節因子であるアロプレグナノロン (ALLO) とその合成酵素の発現量を増加させる (図1C)。

GABA受容体はGABAが結合することで、細胞外のCl<sup>-</sup>イオンを神経細胞内へ流入させ、神経を抑制する。ALLOは脳内ステロイドの一種であり、GABA<sub>A</sub>受容体に結合することでGABAの反応性を上げるだけでなく、ALLO単独でもCl<sup>-</sup>イオンを流入させることで、神経を抑制する。また、アルツハイマー病モデルに投与することで、記憶障害やBPSD様症状が改善することも報告されている。

本検討から、抑肝散加陳皮半夏はALLOの脳内含量を増加させ、GABA作動性神経の活性化を介し不眠症に対して効果を示すこと、およびGABA作動性神経を活性化させるという点で、BZDと類似した作用を有すると考えられた。

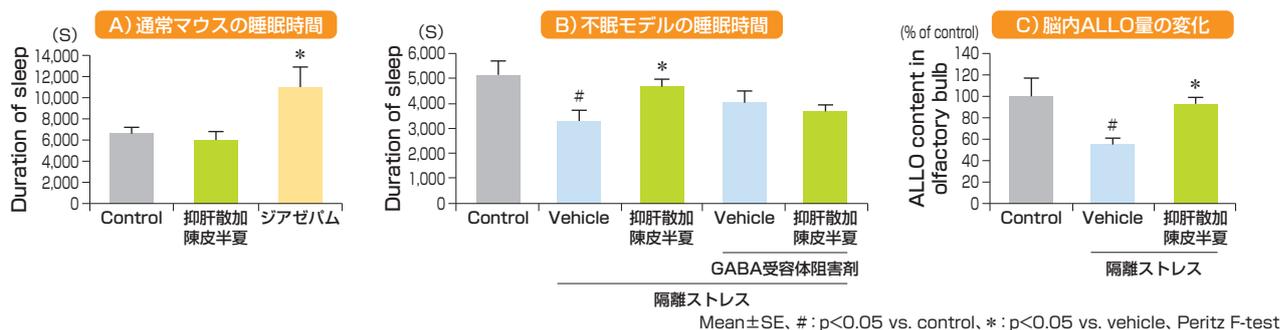
実際に、健常者に対して実施された臨床研究において、抑肝散加陳皮半夏はノンレム睡眠に対して、BZDと類似した効果を示すことが報告されている<sup>4)</sup>。

しかしながら、ALLOを介したGABA作動性神経の活性化は副作用発生頻度が低い可能性が示唆されている (詳細については後述)<sup>5)</sup>。

図2に現在販売されている睡眠薬の作用機序を示した。抑肝散加陳皮半夏は、既存睡眠薬とは異なる作用機序で不眠症に対して効果を示していることが明らかとなった。

また、弊社で実施した不眠症患者に対する一般使用成績調査の有効性判定において、有効性判定対象症例1,110例に対する有効

図1 抑肝散加陳皮半夏の作用機序の検討



性は、有効492例(44.3%)、やや有効501例(45.1%)、無効117例(10.5%)であった<sup>2)</sup>。

以上のことから、抑肝散加陳皮半夏は非臨床試験のみならず、臨床においても不眠症に対して有効であることが示唆される。

## 抑肝散加陳皮半夏の有害事象報告

表に、現在広く使用されている睡眠薬の副作用報告をまとめた。

BZDは前述した副作用に加えて、一部の臨床研究によると180日以上以上の連続服用によってアルツハイマー型認知症の発症リスクが2倍近くになると報告されている<sup>6)</sup>。また、non-BZDでも、アルツハイマー型認知症の発症リスクがあるという報告がある<sup>7)</sup>。

一方、メラトニン受容体作動薬は、BZDとは異なり、GABA受容体などへの結合能を持たないため筋弛緩作用がなく、連用による蓄積効果や依存形成のリスクが低いことが報告されている。

また、オレキシン受容体拮抗薬も12ヵ月間の長期服用時の安全性と、その後の休業時に強度の離脱性不眠が生じないことが報告されている。

しかしながら、有害事象の発生率は、メラトニン受容体作動薬で約10%、オレキシン受容体拮抗薬で20~28%と未だに高いのが現状である。

前項より、抑肝散加陳皮半夏はALLOを介して、GABA作動性神経を活性化することが明らかになった。

抗不安薬であるXBD173は、脳内ALLO産生量を上昇させる効果があり、健康な男性71名に対して、アルプラゾラム(BZD)と副作用の発生頻度を比較検討した臨床試験が実施されている<sup>5)</sup>。

試験の結果、眩暈や傾眠の発生頻度はアルプラゾラムで11/14(78.6%)であったのに対し、XBD173は19/43(44.1%)であった。また、離脱症状の発生頻度はアルプラゾラムで8/14(57%)であったのに対し、XBD173では2/43(4.6%)であった。以上より、ALLOを介したGABA受容体の活性化はBZDと比較して、副作用の発生頻度が低い可能性が示唆されている。

実際、抑肝散加陳皮半夏の一般使用成績調査の解析結果では、安全性解析対象症例1,200例中、本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は26例28件で、副作用発現症例率は2.17%であり、主な副作用は胃腸障害が11例(0.92%)12件で最も多く、次いで神経系障害が4例(0.33%)4件ですべて頭痛であった<sup>2)</sup>。

表に示す睡眠薬の副作用発生頻度と比較しても、抑肝散加陳皮半夏の副作用発生頻度は低く、高齢者の服用に際し骨折や転倒の原因となる、ふらつきや傾眠は認められていない。

以上のことから、抑肝散加陳皮半夏は副作用の発生頻度が低く、高齢者に対しても適応しやすい医薬品であると考えられる。

## おわりに

本稿では、睡眠に対して明らかになっている抑肝散加陳皮半夏の作用機序や副作用について解説した。

作用機序について、本稿ではALLOを介したGABA作動性神経の活性化を述べたが、ALLOを介さないGABA作動性神経の活性化経路の関与も示唆されている<sup>8)</sup>。また、メラトニン受容体を介した概日リズムの調節機能も報告されており、多成分系ならではの複雑な作用機序を有していることが考えられ、今後の研究報告にも期待をしていきたい。

また、臨床報告は国内で実施されたものが主であり、Pubmedでは5件しか該当しないなど、非臨床・臨床試験共にまだまだ報告数が少なく、エビデンスが乏しいのが現状である。

今後、不眠症患者、特に高齢者の不眠に対するエビデンスが集積されることにより、不眠症の薬物治療法の早期の選択肢の一つに抑肝散加陳皮半夏が入ることを期待したい。

### 【参考文献】

- 1) Murata K, et al.: Front Nutr 7: 8, 2020
- 2) 下村 歩 ほか: 医学と薬学 77: 263-276, 2020
- 3) Meguro K, et al.: Neurology and Therapy 7: 333-340, 2018
- 4) Aizawa R, et al.: Psychiatry Clin Neurosci 56: 303-304, 2002
- 5) Rupprecht R, et al.: Science 325: 490-493, 2009
- 6) Billioti de Gage S, et al.: BMJ 345: e6231, 2012
- 7) Billioti de Gage S, et al.: BMJ 349: g5205, 2014
- 8) Egashira N, et al.: J Pharmacol Sci 116: 316-320, 2011

図2 睡眠薬の作用機序

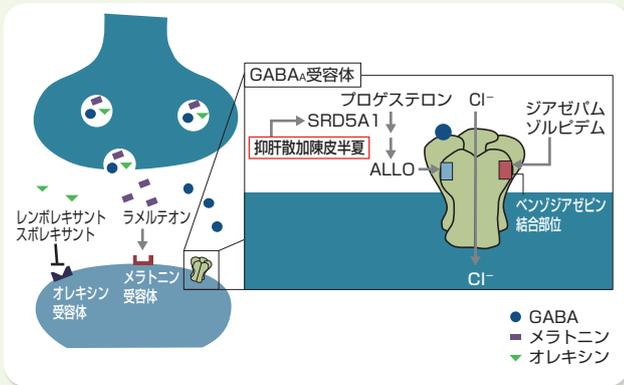


表 睡眠薬副作用一覧

薬剤名	睡眠薬種類	対象者	調査症例数	副作用発現件数	主な副作用(上位3症状)	出典
抑肝散加陳皮半夏	漢方薬	不眠症患者および神経症患者	1,200例	26例(2.17%)	下痢(0.25%)、腹部不快感、嘔吐、軟便(各0.17%)	医学と薬学 77(2): 263-276, 2020
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬		1,221例	315例(25.8%)		添付文書より抜粋
プロチゾラム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬		6,548例	256例(3.91%)	残眠感・眠気(2.20%)、ふらつき(1.01%)、頭重感(0.76%)	添付文書より抜粋
ゾルピデム	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む患者	1,102例	190例(17.2%)	ふらつき(4.0%)、眠気(3.4%)、頭痛(2.8%)、倦怠感31例(2.8%)	添付文書より抜粋
ゾピクロン	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬		11,677例	831例(7.12%)	にがみ(4.18%)、ふらつき(0.89%)、眠気(0.51%)	添付文書より抜粋
エソピクロン	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	不眠症患者	325例	156例(48%)	味覚異常(36.3%)、傾眠(3.7%)	添付文書より抜粋
ラメルテオン	メラトニン受容体作動薬		1,864例	194例(10.4%)	傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)	添付文書より抜粋
スボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	不眠症患者	254例(日本人61例)	53例(20.9%)	傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)	添付文書より抜粋
レンボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	不眠症患者	884例(日本人155例)	249例(28.2%)	傾眠(10.7%)、頭痛(4.2%)、倦怠感(3.1%)	添付文書より抜粋

第37回和漢医薬学会学術大会 スポンサー・シンポジウム

# フレイルと漢方薬

## —高齢者疾患を中心として—

### オーガナイザー

東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎 先生

### 講演 I

## 人参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長

神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 客員教授 矢田 俊彦 先生

### 講演 II

## がんに見られる痩せに対する人参養栄湯の影響

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授 大澤 匡弘 先生

### 講演 III

## COPD患者のフレイルに対する 人参養栄湯の臨床応用と考察

昭和大学病院長／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 教授

相良 博典 先生

### オーガナイザーご挨拶

東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎 先生



高齢化が急速に進むわが国において、フレイルは大きな問題となっている。さらに近年では、COPD、認知症や心不全などさまざまな疾患においても、フレイルはQOLの低下や生命予後に密接に関係していることが明らかにされている。

東洋医学においてフレイルは虚証の範疇に入ることから、補剤を中心とした漢方薬が有効であるとの報告、さらにこれからはフレイルに対する漢方薬の効果を科学的に解明することが求められている。

本シンポジウムではフレイルに対する人参養栄湯の可能性に着目し、先駆的な研究をされている3人の先生方にご講演いただく。人参養栄湯がフレイルに対する有用な介入手段として、広く応用されることを期待したい。

# 人參養榮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長  
神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学 客員教授 矢田 俊彦 先生

## フレイルにおける食欲不振のメカニズム

われわれはフレイルの最上流にある食欲不振に注目し、適切な介入手段としての人參養榮湯の可能性について検討を続けている。

食欲は、グレリンが視床下部弓状核に存在するNPY/AgRPニューロンを活性化することで促進される。しかし、加齢や疾患などによってNPY/AgRPニューロンの活性の低下、グレリン分泌の低下が食欲不振をきたし、フレイルを招くと考えられる。

## 人參養榮湯によるNPY/AgRPニューロンの活性化

シスプラチンの腹腔内投与で作製した食欲不振モデルマウスを用いて検討したところ、人參養榮湯は低下した摂食量と体重減少を改善することを確認した。さらに、視床下部弓状核から単離したニューロンにおける細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の変化を指標に検討したところ、グレリンに対して細胞内Ca<sup>2+</sup>濃度の増加を示すNPYニューロン(グレリン応答性NPYニューロン)を人參養榮湯も活性化することを明らかにした。

一方、高齢者ではグレリン抵抗性を示すことが知られている。われわれは、アダルトマウスにおいてグレリン応答性NPYニューロンとグレリン非応答性NPYニューロンの割合が約6:4であることを確認したが、加齢に伴うグレリン非応答性NPYニューロンの増加は高齢者における食欲不振の原因の一つと考えられる。そこで、グレリン非応答性NPYニューロンに対する人參養榮湯の効果を検討したところ、人參養榮湯はグレリン非応答性NPYニューロンにおいてもCa<sup>2+</sup>濃度の増加を惹起し、人參養榮湯はグレリン応答性NPYニューロンだけでなく、グレリン非応答性NPYニューロンを活性化することを明らかにした。

## 標的ニューロンにおけるCa<sup>2+</sup>チャンネル関連

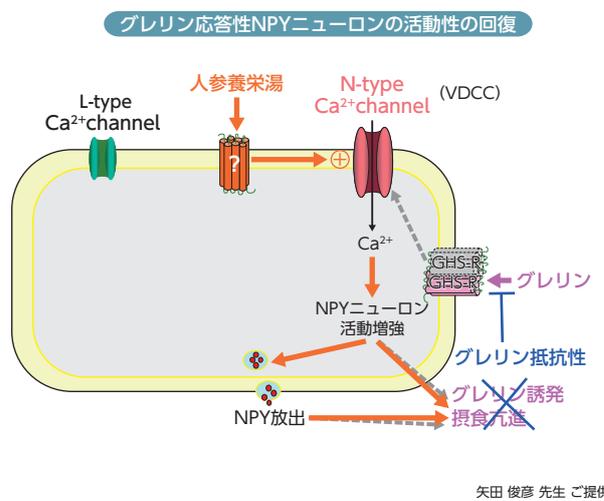
どのようなチャンネルでCa<sup>2+</sup>が流入するかを検討したところ、グレリン応答性NPYニューロンでは、N型Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害剤( $\omega$ -Conotoxin)の存在下で人參養榮湯によるCa<sup>2+</sup>濃度の増加は消失したが、L型Ca<sup>2+</sup>チャンネル阻害剤(Nitrendipine)の存在下では人參養榮湯はCa<sup>2+</sup>濃度の増加を惹起した。一方、グレリン非応答性NPYニューロンでは、 $\omega$ -Conotoxinの存在下でCa<sup>2+</sup>濃度の増加が惹

起されたが、Nitrendipineの存在下ではCa<sup>2+</sup>濃度の増加は抑制された。つまり、人參養榮湯はグレリン応答性NPYニューロンを主としてN型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介して活性化し(図1)、グレリン非応答性NPYニューロンを主としてL型Ca<sup>2+</sup>チャンネルを介して活性化していた(図2)。以上の結果から、人參養榮湯は2つの経路を介して食欲を惹起する可能性が考えられた。

また、マウスにおける人參養榮湯による摂食量の増加は、人參養榮湯の投与時刻に関わらず、齧歯類の生理的な食欲の開始時刻(18時~20時)であったことから、人參養榮湯は生理的な食欲開始時に食欲を増加させることを見出した。

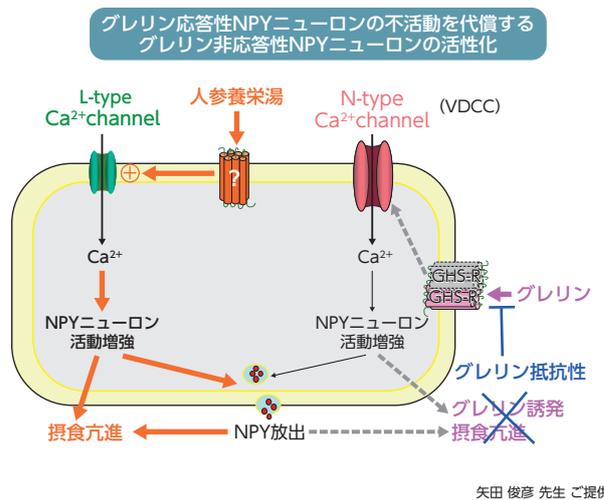
人參養榮湯はこれらの作用によって食欲不振を改善し、フレイルの予防・改善効果を発揮すると考えられた。

図1 グレリン抵抗性における人參養榮湯の役割<仮説1>



矢田 俊彦 先生 提供

図2 グレリン抵抗性における人參養榮湯の役割<仮説2>



矢田 俊彦 先生 提供

# 講演 II 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 准教授 大澤 匡弘 先生

## がん悪液質形成のメカニズム

われわれは、がん悪液質モデル(C57BL/6JマウスにB16BF6メラノーマ細胞接種)を用いて、がん悪液質発症の分子メカニズムの解明と人參養栄湯の効果について検討を行っている。

がん細胞は、種々のサイトカイン類を遊離し、脂肪組織や骨格筋、肝臓などの代謝系の臓器の機能に影響を及ぼす。また、がん細胞は生存のために大量のグルコースが必要であるため、宿主のグルコース代謝にも影響を与える。

“蛋白質の貯蔵庫”である骨格筋における蛋白質維持機構ではインスリンが重要であり、インスリン抵抗性状態では蛋白質の分解が促進されている。そこで、がん悪液質モデルにおけるインスリンシグナルについて検討したところ、インスリンシグナルが低下しており、蛋白分解が促進していた。これまでに脂肪組織の機能を正常化すると骨格筋の萎縮が改善することが報告されていることから、がん細胞の増殖による脂肪組織の萎縮がインスリン抵抗性を招き、蛋白分解を亢進し筋萎縮が発現すると考えられる(図1)。

さらに、がん悪液質と脂質代謝について検討し、がん悪液質モデルにおいて褐色脂肪細胞を介したエネルギー産生の亢進を確認した。また、がん細胞から放出される何らかの因子が中枢神経系機能に影響を与え、比較的早期にインスリン抵抗性が生じている可能性が示され、がん悪液質の病態は2型糖尿病の病態に酷似していると考えられた。

## インスリン抵抗性の改善による悪液質改善の可能性

人參養栄湯は、インスリン抵抗性改善作用を有することが示唆されている。われわれは、人參養栄湯の構成生薬のPPAR $\gamma$ 活性化作用をLuciferase Assayで検討し、インスリン抵抗性改善効果を有する生薬の存在を確認した。

さらに、がん悪液質モデルマウスに人參養栄湯を投与したところ、白色脂肪組織量の減少が回復していたことから、インスリン抵抗性が改善していると考えられた。また、インスリンが関わる細胞情報伝達系では、インスリンの反応を抑制するSTAT3のリン酸化の上昇およびSOCS3の発現上昇が抑制されることを確認した。

これらの結果より、人參養栄湯はインスリン抵抗性状態の改善によって蛋白分解を改善し、悪液質を改善することが示唆された。

## 骨格筋蛋白の維持機構における人參養栄湯の効果

AMPKは細胞内エネルギー量が減少すると活性化し、蛋白質合成系であるmTORシグナルを抑制的に制御するが、人參養栄湯の投与でAMPKのリン酸化は有意に抑制された。さらに蛋白質合成を司り、がん処置で活性が低下する4E-BP1のリン酸化は、人參養栄湯投与によって改善した。また、がんによって低下したミオシン重鎖の発現量も改善し、骨格筋の構成蛋白質量の減少が改善した。

つまり、人參養栄湯は脂肪組織の萎縮の改善、インスリンシグナルを抑制するSTAT3の活性亢進と蛋白質合成を低下するAMPKの機能上昇を正常化することで、筋萎縮を改善する可能性が示唆された(図2)。

以上の結果から、人參養栄湯はがん患者にみられる栄養不良の状態を改善すると考えられた。

図1 悪液質の分子メカニズム

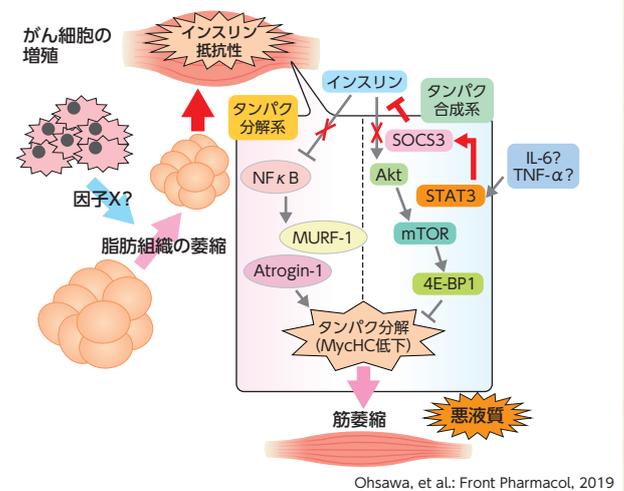
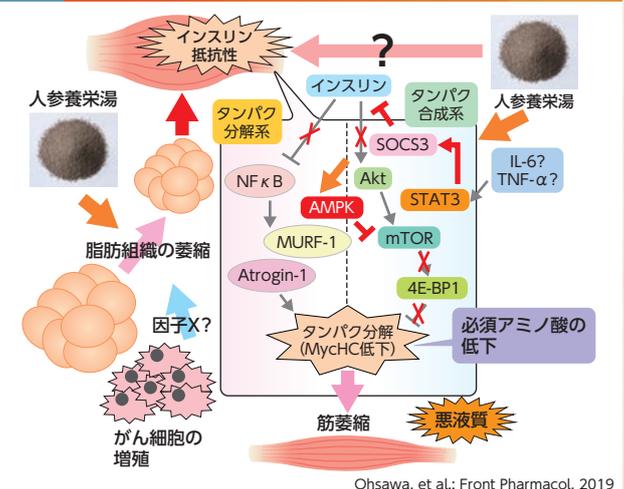


図2 想定される人參養栄湯のメカニズム



# COPD患者のフレイルに対する 人參養榮湯の臨床応用と考察



昭和大学病院長／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 教授 相良 博典 先生

## COPDにおけるフレイルの問題

COPD (Chronic obstructive pulmonary disease:慢性閉塞性肺疾患) はフレイル・プレフレイルとの合併率が高いことから、COPD治療においてフレイルへの介入が重要である。

COPDの病態において生じる動的肺過膨張のため労作時息切れをきたし、それが活動性低下、運動能力低下、ひいては骨格筋の廃用性萎縮を招くという悪循環に陥る。しかも、フレイルの合併例では再入院率や死亡率が高いことなどが報告されていることから、COPDの早期治療に加えフレイルへの介入が重要となる。

## COPD患者の実態調査と食欲低下のメカニズム

COPD患者368名(女性 15%、平均年齢 73歳±8.5、喫煙者 23%)を対象にCOPD患者の実態調査を実施したところ、喫煙者は禁煙者に比してSNAQ (Simplified Nutritional Appetite Questionnaire) が有意に低値であった。喫煙と食欲との関係について、タバコ中の食欲減退物質の存在や、食欲低下と血中グレリン濃度との関連が指摘されている。さらに、食欲不振は生命予後にも関わると考えられている(図1)。禁煙で食欲の改善が期待できると考えられ、COPD患者の食欲改善治療薬はないことから、適切な介入方法を見出す必要がある。

また、本調査では喫煙者の喫煙行動についても調査したが、減煙や軽いタバコ・加熱式タバコへの切り替えが良いと認識している傾向がみられたことから、COPD患者に対する適切な教育の重要性が示された。

## フレイル合併COPDに対する人參養榮湯の効果

COPDの管理目標は、現状の改善として症状およびQOLの改善、運動耐容能・身体活動性の向上および維持であり、将来のリスクの低減として、増悪の予防と全身併存症および肺合併症の予防・診断・治療である。全身併存症の一つにフレイルがある。COPD患者は、老化、喫煙、全身性炎症など複数のフレイルに至るリスク要因があるため、非COPD患者に比してフレイル患者が多い。

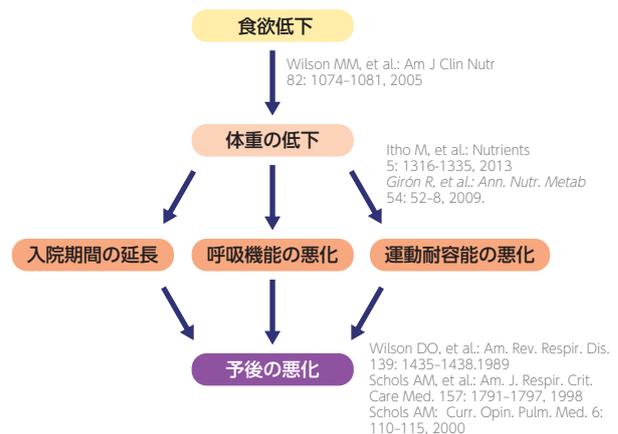
当院では、高齢の重喫煙COPD患者の身体的脆弱性、精神的脆弱性に対する治療介入に人參養榮湯を使用して有用性を確認した症例を報告した。さらに、人參養榮湯の効

果を客観的に評価するために、オープンラベルでの24週間の前向きランダム化比較試験(人參養榮湯投与群 31例、従来治療群 31例)を行い、主要評価項目の基本チェックリストの改善傾向と、副次評価項目のSNAQスコア、CATスコアおよびHADS-不安、HADS-抑うつスコアの有意な改善を確認した\*。

人參養榮湯の構成生薬において、陳皮による食欲増加に加え、陳皮・遠志・白朮は抗うつ作用、抗不安作用、人參による疲労倦怠の改善と五味子による喀痰や呼吸器系炎症の改善がQOL改善につながり、人參養榮湯はフレイルCOPD患者に散見される食欲・QOLの低下、気分障害など心身の問題に対して包括的な効果が期待できる(図2)。

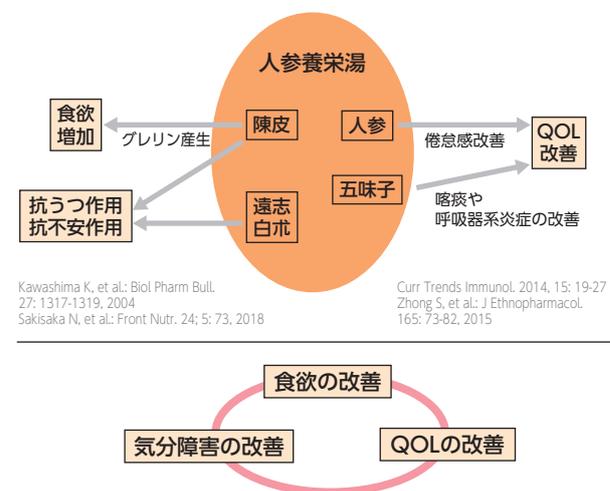
\*詳細については、小誌p.3~p.8をご参照ください。

図1 食欲低下と生命予後



相良 博典 先生 提供

図2 人參養榮湯の抗フレイル作用



Kawashima K, et al: Biol Pharm Bull. 27: 1317-1319, 2004  
Sakisaka N, et al: Front Nutr. 24: 5: 73, 2018

Curr Trends Immunol. 2014, 15: 19-27  
Zhong S, et al: J Ethnopharmacol. 165: 73-82, 2015

相良 博典 先生 提供

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部

# より良き医療を患者さんに還元することを目指して

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

教授/昭和大学病院 病院長  
相良 博典 先生

1987年 獨協医科大学医学部医学科 卒業  
1995年 英国サザンプトン大学 免疫薬理部門留学  
2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 主任教授  
2013年 昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 主任教授  
2017年 昭和大学病院 内科学講座 講座主任、  
副院長 兼任(2020年 病院長 兼任)



助教  
平井 邦朗 先生

2011年 昭和大学医学部医学科 卒業  
同 年 国立国際医療研究センター 初期研修  
2013年 昭和大学医学部 呼吸器・アレルギー内科  
2014年 山梨赤十字病院 呼吸器内科  
2015年 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 助教



昭和大学医学部内科学講座の歴史は、1928年の昭和大学の創立時に、同学の創立者である上條秀介先生が開設された内科学教室に遡る。その後の変遷を経て改組された呼吸器・アレルギー内科は相良博典教授が2013年に第7代の教授に就任され、教室のさらなる発展に取り組んでおられる。気管支喘息・COPDをご専門とされながらも、幅広く多くの経験を積むことが必要とお考えの先生は漢方治療も積極的に取り入れられ、今般、COPDに合併するフレイルに対する人参養栄湯の有用性を報告された。そこで本稿では、本研究の推進者でもある平井邦朗先生とともに、漢方治療の重要性についてご紹介いただいた。

## 多くの症例を経験し、幅広く研鑽を積んでほしい

**相良** 当科は呼吸器・アレルギーの幅広い領域を専門としており、診療対象となる疾患は多岐にわたります。私の専門は喘息、COPDですが、医局が教授の専門とする疾患ばかりに目が向いてしまうことは、決して好ましいことではありません。医局のスタッフには、呼吸器・アレルギー内科をベースに幅広く研鑽を積んでもらいながら、さらにサブスペシャリティーとして個々の興味がある部分を伸ばしてほしいと考えています。

われわれは臨床家として患者さんの診療を最優先に考える必要があります。もちろん基礎研究も重要ですが、単に興味本位の基礎研究に没頭するのではなく、医療に貢献できるトランスレーショナルリサーチを目指しています。目の前の患者さんにとって何が必要で何が欠けているのかを見極め、そこに到達するための基礎研究は重要であり、そのためには臨床現場でいろいろな経験を積み重ねることで、その疾患の神髄がわかるのではないかと考えています。

私が教授に就任後、多くのスタッフが入局し、現在は活気あふれる医局として着実に発展していることを実感しています。その成果の一つが、私が会頭を務めた第68回日本アレルギー学会学術大会(2019年6月14日~16日)です。当科の登録演題は65題と記録的な演題数であった

だけでなく、学会の参加人数も過去最高を記録するなど大成功を収めることができたことは、医局スタッフの協力の賜物と感謝しています。

**平井** 当科では“患者ファースト”という教授のスタンスが色濃く浸透しています。何よりも臨床に熱い教授であり、しかもご自身の専門領域にとどまらず、幅広い知識を常にアップデートされ、スペシャリストとジェネラリストの両面を持つことが、目の前の患者さんを疎かにしてはいけない、という姿勢を体現されていると感じています。

また、当科の良いところの一つは、派閥やグループがないことです。それぞれの医局員が切磋琢磨しながらも垣根がないため、臨床面でも研究面でもとても仕事しやすい医局です。

**相良** 私が卒業後に入局した呼吸器・アレルギー内科は、当時、東京大学の旧物療内科学講座出身のスタッフで構成され、疾患ごとのグループでの良い意味での競い合いがありました。私自身がその中で幅広い知識と臨床能力を習得することができた経験から、医局スタッフにもより多くの症例を経験し、幅広く研鑽を積んでほしいと思っています。

## 人参養栄湯はフレイルを合併するCOPD患者さんの福音に

**相良** 私が漢方薬を使用するようになったきっかけは、好

酸球性炎症が強く難治性の気管支喘息の患者さんに処方した柴朴湯でした。経口ステロイド薬の使用を考えていた患者さんでしたが、牧野莊平先生(現・獨協医科大学名誉教授)に勧められた柴朴湯を使用したところ、好酸球数が低下し、症状も改善しました。現在では、咳嗽の改善効果を期待して、患者さんの症状や病態にあわせて麦門冬湯や清肺湯、小青竜湯、麻杏甘石湯といった漢方薬を使い分けるなど、漢方薬を積極的に使用しています。医局スタッフには、漢方薬の積極的な使用は推奨していませんが、西洋薬だけではコントロールが難しいような場合に漢方薬の使用を勧めることもあります。

最近、COPD患者さんのフレイルに対する人参養栄湯の有用性に関する研究を平井先生が中心になって進めてくれましたが、その成果によってCOPD診療における幅がさらに広がったと思っています。

**平井** 高齢のCOPD患者さんで“何となく弱ってきた”というような問題を抱えている方は非常に多くいらっしゃいます。もちろん、そのような状態に至る背景を精査して介入方法を見つけていくのですが、フレイルに対しては次の手がないという状態でした。しかし、人参養栄湯という有力な次の一手があることは、患者さんやご家族はもちろんのこと、医療者にとっても大きな福音となります。

私が症例報告をさせていただいた患者さんは、待合室から診察室に入るまでの間も苦しそうで、そろそろ在宅医療への移行が必要と考えるような方でした。ところが、人参養栄湯の服用を始めてから状態が劇的に改善しました。また、フレイル/プレフレイルのCOPD患者を人参養栄湯投与群と非投与群に割り付けて比較検討したところ、CATスコアなどが有意に改善しました。プラセボ対照比較試験や患者さんの「証」を考慮した研究の必要性などの課題はあるものの、人参養栄湯はフレイルを合併するCOPD患者さんに対する有力な介入方法であり、COPDに限らずフレイルの患者さんにとって大きな福音になると思っています\*。

### 医療現場における漢方薬の重要性は高まっている

**相良** かつて漢方薬には、西洋薬による治療に手詰まりのときの選択肢という印象がありました。しかし、現在では第一選択薬として使用するケースも多くなりますし、併用療法において補完的な役割を担うというように、医療現

場における漢方薬の重要性は高まっています。

平井先生がまとめた報告に、非常に興味を持たれている呼吸器専門医が多くいらっしゃることを耳にしています。今後ますますCOPD患者さんのフレイルに人参養栄湯が広く処方されるようになると思いますし、人参養栄湯だけでなく多くの漢方薬が臨床現場で有用な治療選択肢として重要視されると思っています。

**平井** 漢方に対する敷居は低くなったように感じます。私は毎週訪問診療をさせていただいているのですが、活動性と食事摂取量が低下した患者さんに“人参養栄湯はこの患者さんに使えますか?”という看護師さんからの提言を受けることもあるほどです。おそらく、現場の感覚として著効したイメージがあったのだと思います。今後さらなるエビデンスの構築ができれば、普段漢方薬を処方していない医師が自信を持って処方できるようになると思います。

### 呼吸器・アレルギー内科領域の発展に向けて

**相良** 当科は、呼吸器・アレルギー内科領域のトップレベルの人材が揃っています。私は、医局スタッフが強固に連携し、さらに良き臨床医として、良き研究者として成長できるような環境づくりを進め、医局のさらなるレベルアップに尽力したいと考えています。

※詳細については、小誌p.3~p.8をご参照ください。



呼吸器・アレルギー内科学部門の皆さん(相良博典先生ご提供)

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：山下裕之