phil漢方

Special Interview

激変する医療環境にある今だからこそ漢方が必要

～人生100年時代に活かす漢方の知恵と力～

漢方臨床レポート

- 黄連解毒湯の鼻出血症に対する有用性の検討
- 脂漏性皮膚炎に十味敗毒湯が有効であった3症例
- 認知症患者の食欲不振に人参養栄湯とリバスチグミンの併用が有用であった4症例
- 西洋医学的治療で対応が難しかった皮膚疾患に漢方薬が奏効した4症例

MEDICAL Publisher

ISSN 1347-6882

No. 82

CONTENTS

▶ Special Interview

激変する医療環境にある
今だからこそ漢方が必要
～人生100年時代に活かす漢方の知恵と力～ … 3

東京女子医科大学附属東洋医学研究所 所長/教授 木村 容子

▶ 漢方臨床レポート

黄連解毒湯の鼻出血症に対する
有用性の検討 … 10

白井 明子[1)]、小森　貴[2)]、有光 潤介[1,3)]、小川 恵子[1)]
1) 金沢大学附属病院 漢方医学科
2) 小森耳鼻咽喉科医院
3) 千里駅前中央クリニック漢方医学センター

脂漏性皮膚炎に十味敗毒湯が
有効であった3症例 … 13

皮フ科玉森クリニック 玉森 嗣育

認知症患者の食欲不振に
人参養栄湯とリバスチグミンの
併用が有用であった4症例 … 16

医療法人養生園 TAOKAこころの医療センター 岡本　瞬

西洋医学的治療で対応が
難しかった皮膚疾患に
漢方薬が奏効した4症例 … 19

川津皮膚科 田中 まり

▶ 短報

人参養栄湯と蛋白尿 … 22

乾　明夫[1)]、榊　弥香[1)]、網谷 東方[1,2)]、雑敷 孝博[3)]
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) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学
3) 医療法人松柏会 Tsukasa Health Care Hospital（つかさヘルスケアホスピタル）

クロトー欠損マウスにおける
補剤の寿命延長効果 … 24

乾　明夫[1)]、高橋 隆二[2)]
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) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

phil漢方
No. 82
(2021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いただきますようにお願い申し上げます。

Special Interview

激変する医療環境にある今だからこそ漢方が必要

～人生100年時代に活かす漢方の知恵と力～

プロフィール

木村 容子 先生

東京女子医科大学附属東洋医学研究所 所長/教授

お茶の水女子大学を卒業後、中央官庁入省（国家公務員1種）
英国Oxford大学大学院 修士課程修了
2000年　東海大学医学部（学士入学）卒業
2002年　東京女子医科大学附属東洋医学研究所 助教
2007年　同研究所 講師
2008年　同研究所 副所長
2010年　同研究所 准教授
2019年　同研究所 所長/教授

1992年に開設された東京女子医科大学附属東洋医学研究所は、開設当時の教授で所長も務められた代田文彦先生（故人）をはじめ、佐藤弘先生や伊藤隆先生など多くの先生方のご指導の下、着実に発展を続けている。2019年に同研究所の所長/教授に就任された木村容子先生は、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）によって激変した環境にありながらも、精力的に日々の外来診療に加え同研究所の舵取りをされている。

今回は、木村先生に同研究所の概要と長年続けられているご研究についてご紹介いただくとともに、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の予防・治療における漢方の役割についてお伺いした。

I 東京女子医科大学附属東洋医学研究所の現況

－東洋医学研究所の沿革と現状について教えてください。

木村　当院は、1992年に新宿NSビル内に開設されました。2007年にはJR田端駅前（東京都北区）に移転し、さらに2019年には本学のキャンパス内（新宿区河田町）に移転して現在に至っています。初代所長の代田文彦先生をはじめ、佐藤弘先生や伊藤隆先生など諸先生のご指導の下で発展を遂げてきたことは広く知られていると思います（図1：次頁参照）。

当院は開設当初より、漢方診療部門と鍼灸治療部門で構成されています。受診患者数は年間約41,000人で、漢方治療はそのうちの約36,000人であり（いずれも2019年の実績）、現在は8名の医局員が7ブースで日々の診療を行っています。

－どのような患者さんが受診されていますか。

木村　患者さんの約8割は女性で、30～50歳台が多いという特徴があります。

患者さんの疾患・病態は多岐にわたります。東洋医学の治療対象は、西洋医学の治療で改善しない患者さんすべてであ

激変する医療環境にある今だからこそ漢方が必要～人生100年時代に活かす漢方の知恵と力～

り、当院にもアレルギー性疾患、心身症などのメンタルヘルスの不調者、冷え、頭痛、月経前症候群、更年期症候群などの患者さん、通常の治療では改善しない痛み・しびれや、呼吸器疾患、消化器疾患、耳鼻咽喉科疾患、皮膚科疾患、がん治療時の体力低下など、さまざまなお悩みを抱えている患者さんが受診されています。

－東京女子医科大学病院（本院）とはどのように連携されていますか。

木村　当院は大学附属医療機関の一つで本院の一診療科ではありませんが、本院との連携強化に努めており、移転後は本院からの紹介患者さんが着実に増加しています。

特に多いのが、がん術後の患者さんです。中でも乳がんの患者さんは術後のフォロー期間が長いため、再発に対する不安などの精神症状や更年期症状を訴えるような患者さんをご紹介いただきます。最近も、闘病の疲れから就労は無理と職場で指摘された患者さんをご紹介いただきましたが、漢方治療によって現在ではお元気に仕事をされています。

II　新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の影響

－新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は診療にどのような影響を及ぼしましたか。

木村　2020年4月に緊急事態宣言が発出されましたが、当院も5月～6月は外来診療を休止し、その期間は暫定的にLINEやFaceTimeを用いたテレビ電話診療を導入しました。その後は外来診療を再開しましたが、当院は本院とは別棟にあり、感染症の検査・治療を目的とした患者さんは受診されません。また、受診予約をされながらも感染が疑われる方には予約をキャンセルしていただくか、テレビ電話で診療をしていました。

一方で、当院の短・中期（2～5年後）の目標の一つに「電子カルテを活用した新しい漢方治療体系の構築」を掲げていたのですが、環境の急激な変化によって今まで抱えていたカルテ管理の問題点などが浮き彫りになり、否応なく予定を前倒しして8月には電子カルテを導入しました。さらにテレビ電話を用いた診療における患者さんの反応や漢方治療の可能性

図1　東京女子医科大学附属東洋医学研究所

東洋医学研究所の皆さん

沿革

1992年 新宿NSビルに開設
2007年 JR田端駅前（東京都北区）に移転
2019年 7月より大学敷地内 南館1階に開院

を検証し、その経験をもとに現在は電子カルテによるオンライン診療の検討をしています。

ー新型コロナウイルス感染症(COVID-19)によって患者さんの戸惑いも大きいのではありませんか。

木村　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)によって多くの患者さんが戸惑っておられますし、訴える症状にも変化が現れています。

たとえば、在宅勤務による活動性の低下などによって、今までにはなかった便秘を訴えるようになった患者さんや、以前からの便秘に対する処方では効果が減弱してきたというような患者さんが少なくありません。また、不眠を訴えるようになった患者さんも増加しています。

しかもこのような患者さんの新たな症状に対しては、症状の原因となっている気や血の巡りの悪さを改善する治療が必要です。まさに、心身一如の考え方が大切であることを実感しています。

ー実際に処方傾向はどのように変わりましたか。

木村　便秘を訴えるようになった患者さんには、半夏厚朴湯や桂枝茯苓丸などを追加することが多くあります。

毎日出勤される方で、通勤や職場での異常なまでの緊張感に伴う疲労感を訴える方もいらっしゃいます。このような方は、ちょっとした呼吸器症状が現れることも困るということから、肺への効果を期待して遠志や五味子が配合された人参養栄湯を処方する機会が非常に増えています。

また、今までは十全大補湯や補中益気湯で経過良好だった患者さんの中には、9月頃の季節の変わり目に人参養栄湯に切り替えるというようなケースも多くありましたが、人参養栄湯に切り替えたことで身体だけでなく気持ちも元気になったという患者さんもいらっしゃいました。このほかにも、在宅時間の増加に伴い足腰が弱くなったという患者さんに人参養栄湯を処方する機会が増えました。

柴胡加竜骨牡蛎湯を処方する機会も増えています。今までは加味逍遙散の服用で体調がよかったという更年期障害の患者さんで、不安感や便秘、眠りが浅い、ストレスが増えた、というような方には柴胡加竜骨牡蛎湯を使用しています。

ーテレビ電話による診療で不便を感じることはありませんか。

木村　テレビ電話による診療は、定期的に当院を受診されている患者さんを対象としました。適切な漢方治療には医師と患者さんとの“二人三脚”が不可欠で、患者さんがご自身の症状を正確に把握し、些細な情報も医師に的確に伝えていただかないと適切な処方には結び付きません。つまり、医師と患者さんとの信頼関係があり、診療に必要な情報がお互いのベースにあることが必要です。

一方で、対面診療では得られなかった利点もあります。患者さんがご自身と向き合って、ご自身の身体から発せられるサインをきちんと受け止めて、医師に正しく伝えていただくことが大切であることを認識していただいた方もいらっしゃいます。

また、今までは1回/月の診療だった方が、“ちょっと熱っぽい”のが心配ということで頻回にテレビ電話による診療をすることもありました。当時は、体温が37.5℃を超える日が4日間続かないとCOVID-19の精査対象にならなかったのですが、むしろ「4日間待つまでの間に治してしまいましょう」ということで、漢方治療によって症状が軽快した、というケースも多数経験しています。

III　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する漢方の可能性

ー新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に対する漢方の可能性についてお聞かせください。

木村　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が恐れられている背景に、未だに確立された予防法・治療法がないことがあげられます。しかし、歴史を遡ると人類と感染症とのかかわりは非常に古く、漢方は2000年も前から人類とウイルスとの戦いの中で生き抜いてきた先人の知恵が凝集されている医療体系です。現在のようにウイルスや病原菌はわからなくても、その当時から蓄積された知恵や症例の経験を駆使してきたわけです。

たとえば傷寒論に記載されている処方で、現在もエキス製剤のラインナップに残っている処方が数多くありますが、これらは長年の漢方治療の試行錯誤による先人の知恵の中から、安全で使いやすい処方が残っているわけですから、それらを新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の治療に活かすことも十分に考えられます。

また、漢方は感染予防、さらに感染後の体力低下や精神的な辛さを抱えている患者さんにも対処できます。免疫力を向上させることによる感染予防、感染後・退院後の体力回復や機能回復、患者さんのQOLを向上させるという面でも漢方のニーズは大きいと思います。

－感染予防の観点から漢方の可能性について教えてください。

木村　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)を過剰に怖がり、“気を使いすぎる”方が多くいらっしゃいます。気は免疫力につながるため、気を付けるのは大切ですが、むやみに気を使いすぎるとご自身で免疫力を下げてしまいますから、「きちんと気を使うことが大切」とお話ししています。

たとえば、新型コロナウイルス接触確認アプリ(COCOA)で感染者との濃厚接触の可能性を指摘された方や、勤務先のビル内に感染者がいたといった情報で感染に対する不安だけが募ってしまい、わずかな体調の変化でも慌てて連絡してこられる方がいらっしゃいますが、このような状態は“未病”の段階かもしれません。

たとえわずかではあっても身体から何らかのサインが発せられているなら、検査所見に異常がなくても気・血・水の何らかのバランスが崩れた状態であり、漢方はその状態を整えることができます。

－未病の概念を理解する必要がありますね。

木村　未病を“健康と病気の間のグレーゾーン”と考えると、老化に伴う症状も未病の一つといえます。歳を重ねるとともに多くの方が、腰が痛い、疲れやすい、食が細くなったとおっしゃるようになりますが、このような方は病気ではないが健康ではありません。患者さんには単に“歳のせい”と片づけてしまうのではなく、“身体が発している僅かなサイン”も見逃さないでいただくことが大切です。

たとえば、がん術後の患者さんが増加する背景には、これまでなら救うことができなかった命も、新たな治療薬や術式の開発によって救えるようになり、西洋医学的に治療ができたという患者さんの増加があります。主治医は病巣を取り除くことで“治療は成功した”と評価します。しかし、その患者さんが80歳の方であれば、がんを治すことはできても、身体の機能は衰えているわけであり、さらにその後の機能回復やQOL向上の面を考えると、漢方治療が必要となります。

－新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染後のフォローに漢方を活用できませんか。

木村　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)で入院された患者さんの退院後にも漢方を使用し、その効果を確認しています。実際に経験した2症例を紹介します(表1)。

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)では呼吸器症状をはじめとする多彩な症状がみられ、治癒後にも疲れやすさをはじめとする気虚の症状が残存する場合があります。そのような患者さんには、参耆剤などの補剤が用いられますが、その中でも脾だけでなく、腎や肺に有効な五味子、遠志などを含む人参養栄湯は活躍の場が多いと感じています。

Ⅳ 新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の拡大下に活かす漢方の知恵

－養生の考え方もこれからの医療には必要ですね。

木村　養生の考え方を活用することも治療効果の向上につながります。

たとえば、秋は肺の働きが乱れやすく、しかも乾燥しすいことから肺に異常をきたすことが多いのですが、漢方治療に秋の養生の考え方を取り入れると、治療効果の向上にもつながります。

葛根湯を処方するときに、単にエキス製剤を水と一緒に服用するのではなく、エキス製剤をコップに入れて小さじ一杯の蜂蜜とチューブの生姜を入れて熱湯で溶いて服用していただきます。このように養生の知恵を取り入れることで、わずかな症状であれば1回の服用で患者さんは効果を実感されます。

－漢方の知恵を最大限に活用することが求められると思います。

木村　“コロナ禍”という過去に経験したことがないような環境において、いろいろな価値観も大きく変わりました。しかし、“健康の大切さ”ということに変わりはありません。私自身も漢方をまったく知らなければ、新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に恐れを抱いていたかもしれません。

漢方をより深く知り、それを最大限に活用することが、激変し続けているこれからの医療に求められると思います。

Ⅴ 個別化医療としての証の検討 －現代の口訣の構築－

－東洋医学研究所で検討されている臨床研究について教えてください。

木村　漢方は疾患を臓器ごとではなく、臓器相互や身体全体との関連で捉えるため、主訴だけでなく随伴症状や患者さん

の体質などを把握することも重要です。そのような背景においてわれわれが追及し続けていることは漢方治療に即したエビデンスの構築です。個々の患者さんの体質と症候の組み合わせに対してどのような漢方処方が有効か、さらに先人の知識と経験によって探求されてきた処方鑑別、すなわち口訣を簡略化し一般化することが求められると考えています。そこで当院では、漢方の臨床に適したエビデンスの構築に向けて、個別化医療である漢方治療(証)の研究を続けています。

西洋医学におけるエビデンス構築にはランダム化比較試験が不可欠ですが、希少疾患や漢方を含めた個別化医療においてはN-of-1試験(単一被験者試験)が注目されています。なぜなら、漢方医学の古典的な記述は、個々の患者さんにN-of-1試験を繰り返してきた記録でもあるからです。患者さんの主症状だけでなく、体質や随伴症状と効果との間に一定のパターンを見つけることにより、漢方治療のエビデンス構築と治療の標準化を図る必要があると考えました。

－具体的にどのような研究をされているかを教えてください。

木村　当院では2001年に自覚症状の客観的な評価方法として、患者さんご自身による自覚症状の評価を経時的に把握するシステム(東京女子医科大学附属東洋医学研究支援システム：Tokyo Women's Medical University Oriental Medicine Research Active Support System：TOMRASS)を導入しました。そして、診療情報をデータベース化し、主訴および随伴する要因と治療効果の関係をデータマイニングな統計法で解析し、得られた結果から治療効果を予測する最適モデルの判別予測式を計算して、そのモデルの外的妥当性を前向き研究で検証しています。そのように抽出された現代の口訣を、さらにこれまでの古典的な記述と比較・検討することによって漢方医学的なエビデンスを構築します。

漢方は“心身一如”の治療体系であり、心と身体を切り離して考えることはできません。また、漢方は“個別化医療”を特徴とするため、同病異治・異病同治があります。さらに、一旦は証が決まっても時間的な経過や漢方薬の服用によって証は変化するため、漢方薬を逐次変更する必要があります。一方で、先人たちの処方と適用(口訣)は古典によって受け継がれています。このような特徴を有する漢方治療体系の全体を評価するため、われわれが独自に開発・導入したのがTOMRASSなのです(図2：次頁参照)。

－TOMRASSによって得られた成果のご紹介をお願いします。

木村　冷え症の患者さんの臨床研究では、まず、それぞれの患者さんの体質や随伴症状を考慮した証に随って治療しますが、「処方A」による治療を行っても有効例と無効例が必ず存在します。そこで、処方Aの有効例と無効例との相違を統計学的に検討します(図3：次頁参照)。

表1　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染後のフォローに漢方が有用であった2症例

症例 1

症例
高血圧、糖尿病、脂質異常症、気管支喘息の基礎疾患がある50歳台前半の女性(158cm、74kg、BMI 29.6)。

経過
補中益気湯(KB-41)7.5g 分2の服用で体調は落ち着いていたが、退院後からは補中益気湯の服用でも直ぐに疲れやすくなった。疲れると腰の重さを自覚し、咳嗽も悪化するため、人参養栄湯(KB-108)7.5g 分2に変更した。
1ヵ月後には疲れやすさが半減し、咳嗽も減少傾向になり、以後も継続服用している。

症例 2

症例
60歳台半ばの男性で、元来は体格も良く元気(178cm、100kg、BMI 31.6)。

経過
新型コロナウイルス感染症(COVID-19)で入院時に体重が5kg減少し、退院後もさらに2kgも減少したため、歩行時の息切れや足腰の疲れやすさを自覚していた。
人参養栄湯(KB-108)7.5g 分2を処方したところ、徐々に元気を回復され、仕事に復帰できた。

激変する医療環境にある今だからこそ漢方が必要～人生100年時代に活かす漢方の知恵と力～

冷えの漢方治療に関する「現代の口訣」については表2に示すように、自覚的冷えの部位、随伴症状・所見、陰性所見から、これだけは確認しておくことで漢方薬による治療効果が上がるのではないかと考えています。

私たちは、冷えの他にも頭痛、全身倦怠感・易疲労感などを検討しており、その成果を報告しています(表3)。

－なぜ、現代の口訣が必要なのですか。

木村　先人が遺した様々な口訣の中で、患者さんの訴えや所見のどれが参考になるのか、限られた診療時間内に治療精度を上げるという観点から、どれが重要なポイントであるかという指標があると、臨床効果も上がると思います。

疾病構造は時間経過に伴って大きく変化していますし、さらに10年後には現在の疾病構造が大きく変わっているかもしれません。だからこそ時代のニーズにあわせた口訣が求められるのです。

－日本東洋医学会学術総会・東洋医学シンポジウムでも現代の口訣を検討されています。

木村　日本東洋医学会学術総会において、2015年からクラシエ薬品株式会社のスポンサードシンポジウム「東洋医学シンポジウム」のオーガナイザーを担当しています。

第1部は『困ったときの この一手』で、単なる症例紹介にとどまらずに治療経過においての先生方のご苦労も含め、各先生の臨床のコツをご紹介いただきます。そして第2部では、各診療科で幅広く使用される漢方処方を特定して、有効例を

図2　漢方治療の特徴をふまえた当研究所の試み

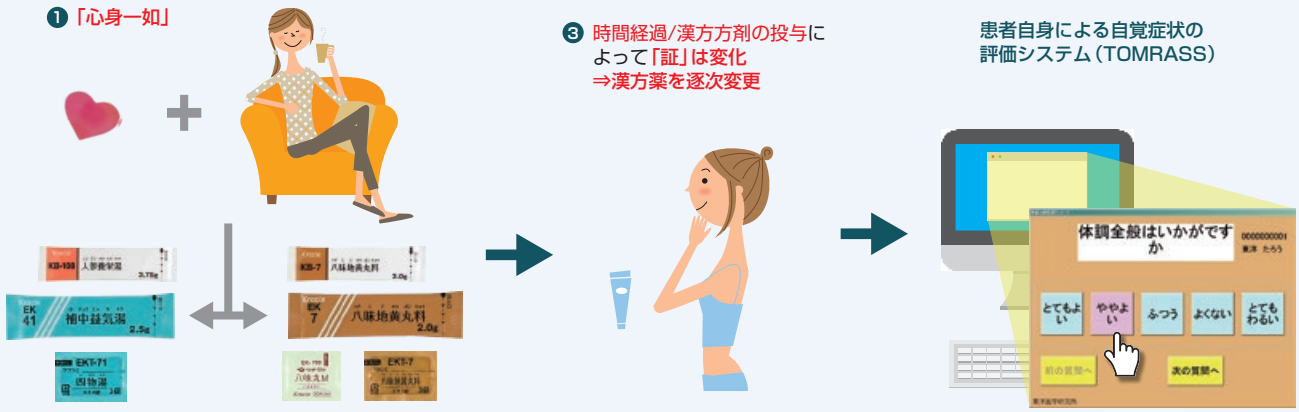


図3　漢方治療のエビデンス構築のための臨床研究

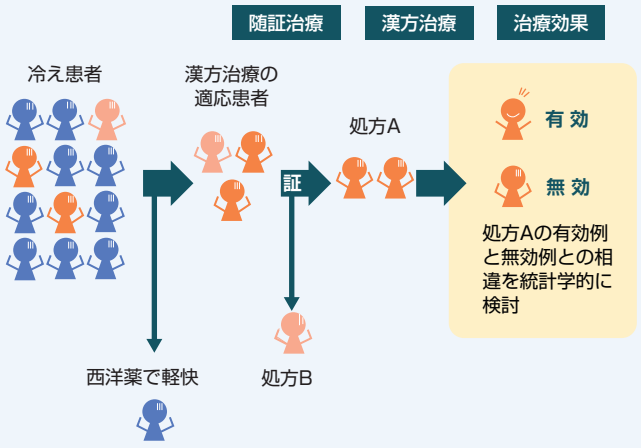


表2　冷えの漢方治療に関する「現代の口訣」

処　方	自覚的冷えの部位	随伴症状・所見	陰性所見
桂枝茯苓丸[1,2]	下肢 (上熱下寒)	のぼせ (骨盤内うっ血改善)	—
当帰芍薬散[3]	腹部	めまい　目のかすみ	易怒　耳鳴
当帰四逆加呉茱萸生姜湯[4]	四肢	下腹部圧痛	胃もたれ 抑うつ感
加味逍遙散[2]	四肢（足） （全身なし）	自律神経の乱れ (発作性発汗、不眠)	立ちくらみ
桂枝湯と麻黄附子細辛湯の併用[5]	全身	悪寒又は悪風 頭痛	下痢
温経湯[6]	足（全身なし）	口唇乾燥	易怒　抑うつ感

1) Ushiroyama T et al. American J of Chinese Medicine, 2005.
2) 塩谷雄 ほか: 日東医誌, 2000.
3) 木村容子 ほか: 日東医誌, 2013.
4) Kimura Y et al.: Kampo Med, 2012.
5) 木村容子 ほか: 日東医誌, 2010.
6) Kimura Y et al.: Traditional & Kampo Medicine, 2016.

通じて処方の臨床応用、使用目標、すなわち現代の口訣を検討しています(表4)。

Ⅵ 東洋医学研究所の教育について

－東洋医学研究所は漢方の教育機関としても期待されています。

木村　当院の役割の一つに、漢方専門医の育成があります。

具体的には、漢方医学の専門医として、漢方医学の診療に関する基本的な知識と技術はもちろんのこと、そのもととなる漢方医学の理念、その基盤をなす哲学的な面も理解して実地臨床に応用できることを教員育成の理念としています。

具体的には、『臨床≪漢方医学の実臨床≫』・『古典≪古典による臨床応用≫』・『薬理≪薬理学的エビデンス≫』の3つを基盤とした教育を行っています。

また、医学部における学生教育も行っています。本学4年生に対しては講義(10コマ)と診察法や生薬、鍼灸などの実習、5－6年生の希望者に対してはクリニカルクラークシップを2－4週間行っています。

表3 「現代の口訣」に関わる主な原著論文

- Yoko Kimura et al.: Kampo therapy for premenstrual syndrome: efficacy of Kamishoyosan quan-tified using the second derivative of fingertip photoplethysmogram. *J of Obstetrics & Gynaecology Res*: 2007.
- 木村容子 ほか: 抑肝散およびその加味方が有効な頭痛の漢方医学的検討. *日東医誌*: 2008.
- 木村容子 ほか: 多変量解析による釣藤散が有効な頭痛の検討－古典との比較－. *日東医誌* : 2008.
- 木村容子 ほか: 大柴胡湯およびその加減方が有効な全身倦怠感、易疲労感について. *日東医誌*: 2010.
- Kimura Y et al.: Differentiation of two Kampo formulae, yokukansankachimpihange and chotosan, for treatment of headache using a predictive model derived from a patient-based questionnaire database. *Traditional & Kampo Medicine*: 2016.
- 木村容子 ほか: 桂枝湯エキスと麻黄附子細辛湯エキスの併用が有効な冷えについての検討. *日東医誌*: 2010.
- Kimura Y etc.: Efficacy of Kampo formula tokishigyakukagoshuyushokyoto on cold syndrome evaluated by a novel clinical method using a patient-based questionnaire database. *Kampo Med: 2012*.
- 木村容子 ほか: 当帰芍薬散および加味逍遙散が有効な冷えについての検討. *日東医誌*: 2013.
- Kimura Y etc.: Identification of indicators of efficacy of the kampo formulation unkeito for cold syndrome, using a patient-based questionnaire database. *Traditional & Kampo Medicine*: 2016.

表4 日本東洋医学会総会スポンサードシンポジウム「漢方エキス製剤の上手な使い方～困ったときの この一手～」

- 臨床に役立つ“現代の口訣”を構築するために、一処方を横断的に検討する
- 第1部 困ったときの この一手
  各領域の先生方が日常診療でどんなことで困り、漢方治療を取り入れているのか、その具体例を提示していただくことで臨床のコツを伝授
- 第2部 現代の口訣を考える
  各診療科で幅広く使用される処方について、有効例を通じて、処方の臨床応用、さらには、使用目標、すなわち、現代の“口訣”を考える
  ・2015年　抑肝散加陳皮半夏・補中益気湯
  ・2016年　五苓散・柴胡加竜骨牡蛎湯
  ・2017年　人参養栄湯・加味帰脾湯
  ・2018年　桂枝茯苓丸・加味逍遙散
  ・2019年　八味地黄丸・白虎加人参湯

Ⅶ 東洋医学研究所のこれからと木村先生の抱負

－東洋医学研究所のさらなる発展が期待されます。

木村　本学の理念である『至誠と愛』のもと、当院の持続的な発展と時代のニーズに即した漢方・鍼灸治療をこれからも推進してまいります。時代によって漢方治療のあり方は変わってきます。全職員が統一の理念のもとに同じ方向に向き、時代の変化とニーズにあわせて変化していくことがよいと思っています。

－木村先生のさらなるご活躍を期待します。

木村　私は、医師になる前に官庁に勤務していましたが、若さに任せて無理を続けたことで、常に身体の不調に悩まされていました。英国Oxford大学大学院に留学していた時に、英国人の同級生に紹介されたのが漢方であり、漢方治療によって心身ともに元気になりました。

医療現場には入院中の患者さんをサポートするエキスパートはたくさんいらっしゃいます。しかし、私自身が医師を志すきっかけとなった自身の苦痛の経験からも、“入院しないようにしたい”という想いが強くあります。

“人生100年時代”において誰しもが何らかの不調を抱えていることは明らかです。多くの方が健やかに人生を全うされるために、漢方の力を最大限に活用できるような医療の構築に少しでも貢献していきたいと思っています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：山下裕之

黄連解毒湯の鼻出血症に対する有用性の検討

白井 明子[1)]、小森　貴[2)]、有光 潤介[1,3)]、小川 恵子[1)]

1) 金沢大学附属病院 漢方医学科（石川県）
2) 小森耳鼻咽喉科医院（石川県）
3) 千里駅前中央クリニック漢方医学センター（大阪府）

鼻出血症は時に止血困難な症例に遭遇し、西洋医学的治療で難渋することがあるため、漢方治療の有効性が期待される。鼻出血症への処方頻度の高い黄連解毒湯について、9症例を対象とし、臨床像と経過について後方視的に検討した。出血部位は全例キーゼルバッハ部位であり、血管形態は網状型であった。黄連解毒湯エキス顆粒内服症例は4例、エキス錠内服症例は6例（1例重複）。治癒までの期間は各々4～45日間（平均25日）、4～7日間（平均5.8日）であり、連日内服後に早期の改善を認めた。網状型血管怒張を伴う鼻出血症は、その病態を熱と捉え、清熱瀉火作用を有する黄連解毒湯が有効な薬剤の一つとなり得る。

Keywords　鼻出血症、網状型、清熱瀉火、黄連解毒湯

はじめに

鼻出血症は、耳鼻咽喉科医がよく遭遇する疾患であり、また救急外来でも頻度の高い疾患の一つに挙げられる。約70～90%は内頸動脈由来の血管と外頸動脈由来の血管が多数吻合するキーゼルバッハ部位からの出血であり、好発年齢は10歳未満と40歳～70歳代に二峰性のピークがあるとされる。小児の鼻出血ではアレルギー性鼻炎が関与することが多く、頻回の鼻かみ・瘙痒感に対する鼻いじりによる粘膜びらんや、くしゃみによる一過性の脈圧上昇等により易出血性の状態となる[1)]。一方、中高年の鼻出血には抗凝固剤内服が関与する場合があり、複数箇所からの出血や面状の出血が多い[2)]。

鼻出血症は血管形態により、線状型・網状型・肉芽型・点状型・瘤型・陥凹型の6型に分類される[3)]。このうち、網状型では出血部位が複数箇所となり出血を繰り返すことが多く、止血処置により鼻粘膜を損傷すると、さらに出血領域が広がるため、愛護的な対処が必要となる。このように止血困難な症例では、西洋医学的治療で難渋することがあり、漢方治療の効果が期待される。

鼻出血症に対して使用される方剤としては、**表1**に示した方剤が選択肢として挙げられるが、最も処方する機会が多かった黄連解毒湯について有用性を検討し、その特徴について評価する。

方　法

平成25年6月から平成30年6月までの間に当院を受診し、漢方医学的診断に基づいて黄連解毒湯を処方した9症例を対象とし、臨床像と経過について後方視的に検討した。なお、経過不明例は除外した。

結　果

年齢は10～75歳（平均38歳）、性別は男性6名、女性3名、出血部位はすべてキーゼルバッハ部位で、広範囲にわたる網状型血管怒張を伴う出血であった（**表2、3**）。内服開始までの出血期間は黄連解毒湯エキス顆粒内服症例では7～30日間（平均18.5日）、黄連解毒湯エキス錠内服症例5～25日間（平均11.7日）であり、治癒までの期間は各々4～45日間（平均25日）、4～7日間（平均5.8日）であった。

症例1と5は重複症例であり、その詳細を述べる。

【症　例】　11歳、男性

【主　訴】　頻回に繰り返す両鼻出血

【既往歴】　アレルギー性鼻炎

表1　鼻出血の治療法

のぼせ・不安	黄連解毒湯・三黄瀉心湯（便秘）・温清飲（血虚）
陰虚・血虚	芎帰膠艾湯
瘀血	桂枝茯苓丸・桃核承気湯
虚弱児	小建中湯
感冒	麻黄湯

表2　黄連解毒湯エキス顆粒内服症例一覧

症例	年齢	性別	期間（日）	出血部位（血管形態）	鼻出血症以外の疾患	併用薬	内服量（g）	経過（治癒までの日数）
1	11	M	30	両K部位（網状型）	アレルギー性鼻炎	抗アレルギー剤 トラネキサム酸 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	0～7.5	45
2	13	F	25	両K部位（網状型）	なし	トラネキサム酸 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	0～5	45
3	17	M	7	左K部位（網状型）	アレルギー性鼻炎	トラネキサム酸 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	7.5	4
4	69	M	12	右K部位（網状型）	糖尿病・高血圧 閉塞性血管性血管炎	リマプロストアルファデクス	7.5	6

表3　黄連解毒湯エキス錠内服症例一覧

症例	年齢	性別	期間（日）	出血部位（血管形態）	鼻出血症以外の疾患	併用薬	内服量（錠）	経過（治癒までの日数）
5	12	M	14	両K部位（網状型）	アレルギー性鼻炎	抗アレルギー剤	18	7
6	10	M	5	両K部位（網状型）	アレルギー性鼻炎	抗アレルギー剤	9	4
7	17	M	25	両K部位（網状型）	アレルギー性鼻炎	トラネキサム酸 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	18	7
8	47	F	14	右K部位（網状型）	両鼻前庭炎	ベタメタゾン吉草酸エステル・ゲンタマイシン硫酸塩軟膏	18	7
9	75	M	7	右K部位（網状型）	心臓弁膜症 アレルギー性鼻炎	ワーファリン 減感作療法（ハウスダスト）	18	5
10	67	F	5	両K部位（網状型）	アレルギー性鼻炎	トラネキサム酸 カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム水和物	18	5

【家族歴】　特記すべきことなし

【現病歴】　2週間前から頻繁に繰り返す両鼻出血と鼻水・くしゃみ・鼻閉を主訴に当科初診。特にサッカーの練習中に出血することが多く、試合の際にはプレイ不可能と判断されることが非常に辛く、再出血の不安が負担になるとの訴えあり。

【耳鼻咽喉科学的所見】　両キーゼルバッハ部位の網状型血管怒張と鼻粘膜充血、水性鼻汁を認めた。

【臨床経過】　経過の詳細を**図**に提示する。

内服はなるべく控えたいとの家族の意向に沿い、初診時は抗アレルギー剤のみ処方したが、両キーゼルバッハ部位の広範囲の血管怒張と反復する出血に著変なく、止血剤の併用効果も乏しく、初診から1年3ヵ月後の第13診において本人と家族の同意の上、漢方治療を選択した。

次に第13診の漢方医学的所見を以下に示す。

【漢方医学的所見】

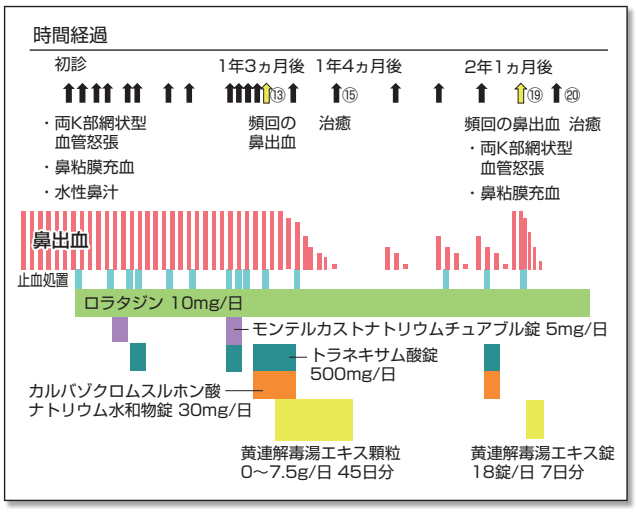
＜自覚症状＞両鼻出血

＜他覚所見＞身長150cm、体重44kg

脈候は寸口・関上・尺中の順に、右弦按じて渋・弦按じて渋・弦按じて渋、また左やや浮弦按じて渋・浮弦按じて渋・弦按じて渋であった。舌候においては、舌色は淡紅色で、辺縁はやや紅、また腹候では軽度の心下痞鞕を認めた。

以上の所見から心肝火旺の病態を考慮し、黄連解毒湯エキス顆粒7.5g/分3の内服を開始。内服により即効性に止血し、かつエキス顆粒の苦味のため服用が困難であったことから、鼻出血に合わせて断続的に服用し、45日後に鼻出血は改善、鼻中隔もほぼ正常の状態となった。黄連解毒湯終了から約8ヵ月後に再度頻回に鼻出血を生じ、第19診では網状型の血管怒張と鼻粘膜発赤を認め、漢方医学的所見も第13診と同様であったため、黄連解毒湯を選択。エキス顆粒は苦味のため服用しにくいとのことからエキス錠18錠/分3の内服を開始した。錠剤は服用しやすいとのことで18錠/日の内服を継続し、4～7日後の期間には止血状態を維持し、7日後には網状型の血管怒張も改善したため、廃薬となった。

図　症例1（5）の臨床経過



なお、黄連解毒湯が原因と考えられる副作用は認められなかった。

考　察

隋の時代に編纂された『諸病源候論』巻之二十九 鼻病諸候には、鼻衄すなわち鼻出血症の原因として「肝藏血、肺主氣、開竅受於鼻。血之與氣、相隨而行、内榮腑臟、外循經絡。腑臟有熱、熱乘血氣、血性得熱、即流溢妄行、發於鼻者為鼻衄。臟虚血盛、故衄不止。」即ち「肝は血を蔵し、肺は気を主り鼻に開く。血は気に従って内は臓腑、外は経絡を循る。臓腑に熱あれば熱は血気に乗じて妄行し、気の開口部である鼻から鼻衄として排出され、臓が虚すれば血盛し、衄は止まない。」と記されており[4]、鼻出血と熱の関連性が示唆されている。

一方、黄連解毒湯については、出典である『外台秘要方』巻第一傷寒上・崔氏方一十五首に、「余以って凡そ大熱盛んに煩嘔、呻吟、錯語して眠るを得ざるを療す。皆佳し。諸人に伝えて語り、之を用うるも亦効あり。此れ直ちに熱毒を解き、酷熱を除き、必ずしも飲酒劇しからざる者、此の湯にて療すること五日中に神効あり。」と記載され、熱毒を改善し、かつ効果が早急に得られることが示されている。

黄連解毒湯の構成生薬は黄芩・黄連・黄柏・山梔子の4味からなり、全て清熱瀉火作用を有する（**表4**）。また、黄芩は上焦、黄連は中焦、黄柏は下焦の熱を、さらに山梔子は心火・肝火を瀉すことから、黄連解毒湯は三焦の火熱並びに心火・肝火を全て瀉すことが可能であり、様々な熱毒火盛症候に用いることができる。

今回、黄連解毒湯処方全症例に認めた網状型血管怒張を伴う鼻出血は、この熱毒火盛症候の一つとして捉えられる。10歳代の症例は、全例が部活動や勉強で多忙であり、ストレスや過労などが熱の過剰な産生蓄積の原因となっていた可能性がある。そして、その熱に対して黄連解毒湯を連日内服することにより、『外台秘要方』の「此の湯にて療すること五日中に神効あり。」の記載の通り、清熱作用による早急な止血効果を得た。

エキス顆粒は独特の苦味があり、若年者では服薬困難のため、症例1のように断続的な服用となる可能性がある。症例2も同様に数包服用にて止血し、減量や中止により再出血し、服用再開により止血するという繰返しとなり、完治まで45日の時間を要した。しかし成人では証が合致すれば、その苦味を快く感じる例もあり、症例4のように連続して服用し、6日間と早期に止血効果を得ている。症例1と5は重複症例であるが、エキス錠は服用しやすいとのことで連日服用が可能となり、7日間と早期に止血したことから、個々人に合わせて薬剤形態を適切に選択し、服薬アドヒアランスを上げることも重要であると考える。

また、症例9は心臓弁膜症に対し抗凝固薬を服用中であり、止血剤服用は困難であったが、黄連解毒湯エキス錠により早期に止血効果を得た。黄連解毒湯による止血のメカニズムは未だ詳細不明であるが、ヒト眼球結膜において細血管収縮作用が報告されており[5]、凝固系異常の有無に関わらず比較的速やかに効果を発揮することから、黄連解毒湯が血管壁に作用し止血効果を発揮している可能性が示唆されている[6]。

黄連解毒湯は、網状型の血管怒張により局所処置が困難な症例に加えて、抗凝固薬服用中の症例に対しても、安全でかつ有効な薬物療法の選択肢となる可能性がある。

表4　黄連解毒湯の構成生薬

生薬名	性	味	薬能	
黄芩	寒	苦	清熱燥湿、瀉火解毒、止血、安胎	上焦の火を瀉す。
黄連	寒	苦	清熱燥湿、瀉火解毒	主に心火と中焦の火熱を瀉す。
黄柏	寒	苦	清熱燥湿、瀉火解毒、清虚熱	下焦の火を瀉す。
山梔子	寒	苦	清熱瀉火、涼血解毒	心火・肝火を瀉す。

結　論

黄連解毒湯を処方した症例は、全例が広範囲の血管怒張を伴う網状型鼻出血であり、漢方医学的に熱毒火盛症候の一つとして捉えることができた。黄連解毒湯は、良好な服薬アドヒアランスを保つことにより早急に清熱瀉火による止血効果を発揮することから、網状型鼻出血症に有効な治療薬の一つとなり得る。

〔参考文献〕
1) 長谷川武 ほか: 当科における鼻出血症例の臨床的研究－外来症例と入院症例の比較検討－. 日本耳鼻咽喉科学会会報 107: 18-24, 2004
2) 竹野幸夫: 難治性鼻出血への対応. 日本耳鼻咽喉科学会会報 118: 1164-1165, 2015
3) 安岡義人: これだけは知っておこう－鼻出血への対応法－Over gauze coagulation. 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 87: 1028-1034, 2015
4) 巣元方（南京中医学院校釈/牟田光一郎訳）: 校釈諸病源候論. 532-533, 1989
5) 林孝秀: 瘀血証の西洋医学的研究－血液レオロジーと微小循環からの考察－. 関西医大誌 43: 421-443, 1991
6) 坂田雅浩 ほか: 西洋医学的アプローチでの止血困難例に対する黄連解毒湯の使用経験. 日東医誌 68: 47-55, 2017

脂漏性皮膚炎に十味敗毒湯が有効であった3症例

皮フ科玉森クリニック（静岡県）　玉森 嗣育

顔面と頭部の成人型脂漏性皮膚炎3症例に病名投与として十味敗毒湯を使用したところ、良好な結果が得られたので報告する。脂漏性皮膚炎の治療では、従来ステロイド外用剤が汎用されてきたが、治療中止後の再燃や長期使用に伴う局所的な副作用が懸念されていた。抗真菌外用剤であるケトコナゾールの登場により、そのような懸念は大分解消されたがそれでもなおステロイド外用剤に頼る場面は多い。十味敗毒湯はステロイド外用剤に頼らずに脂漏性皮膚炎を寛解・治癒に導く有用な薬剤になり得ると考えられた。

Keywords　脂漏性皮膚炎、ケトコナゾール、病名投与、十味敗毒湯

はじめに

脂漏性皮膚炎は、頭部や顔面、腋窩など皮脂の分泌が盛んな部位（脂漏部位）や間擦部に、鱗屑と紅色局面が主体の湿疹性病変を形成する疾患である[1)]。皮脂腺の活動が活発化する乳児期と思春期以後の成人に好発するが、乳児型と成人型で臨床経過がやや異なる。成人型は慢性かつ再発性であり、頭部の粃糠様落屑の増加（ふけ症と自覚されることが多い）や脂漏部位の鱗屑を伴った紅色局面がみられる[1)]。脂漏性皮膚炎の発症因子としては、内因性として遺伝的な素因、内分泌的な影響、皮脂腺の分泌異常、ストレス、微生物の影響などが挙げられ、外因性として気候や栄養、スキンケア、薬剤の影響などが考えられる[2)]。思春期以後の鱗屑を伴うタイプではマラセチア属の増殖が悪化因子である場合が多く、抗真菌薬の外用、あるいは抗真菌薬を含んだシャンプーが効果的である[1)]。

また、炎症に対しては即効性のあるステロイド外用剤も用いられる。標準治療では、痒みや紅斑が強い場合はステロイド外用剤も選択されるが、今回は、成人型の脂漏性皮膚炎に対し、湿疹・皮膚炎に用いられる十味敗毒湯を併用して有効であった3症例を経験したので報告する。

症例 1　76歳 男性

【現病歴】　以前によく耳に皮疹ができることがあった。1年半前頃より顔面に瘙痒を伴う皮疹が出現するようになり悪化傾向となったため、X年12月当院を受診した。

【現　症】　前額、鼻唇溝等の脂漏部位に紅斑、鱗屑を認めた（**図1：次頁参照**）。

舌質紅、微黄苔。腹力中等度。

【経　過】　ベポタスチンベシル酸塩錠、十味敗毒湯エキス錠18錠/日内服及びクロベタゾン酪酸エステル軟膏外用にて治療を開始した。2週間後には皮疹は軽快傾向となり痒みも消失したため、ベポタスチンベシル酸塩錠は中止とし、外用は抗真菌薬であるケトコナゾールクリームへ変更し、十味敗毒湯エキス錠は継続した。2ヵ月後には炎症はほぼ治まり寛解状態となった（**図2：次頁参照**）。同処方を続けて4ヵ月後に終診とした。

症例 2　69歳 男性

【現病歴】　数年前より顔面の皮疹を自覚していた。瘙痒はない。X年3月皮疹の改善を求めて当院を受診した。

【現　症】　眉間及び鼻唇溝部に鱗屑性紅斑を認めた。

舌質淡紅、薄白苔。舌下静脈怒張。

【経　過】　十味敗毒湯エキス錠18錠/日内服及びクロベタゾン酪酸エステル軟膏外用にて治療を開始した。また甘いものが好物であったため控えるように指導した。2週間後には炎症所見がかなりとれたため、外用をケトコナゾールクリームに変更した。以降は鱗屑、紅斑ともに緩徐ずつではあるが改善傾向となり、X年8月には皮疹はほとんど目立たなくなったため、治療を終了した。

症例 3　72歳 男性

【現病歴】　約半年前より頭部に軽度の痒みとふけが多い

のを自覚し、時に毛包炎を併発するとのことであった。X年2月頭部の症状が気になるため来院した。

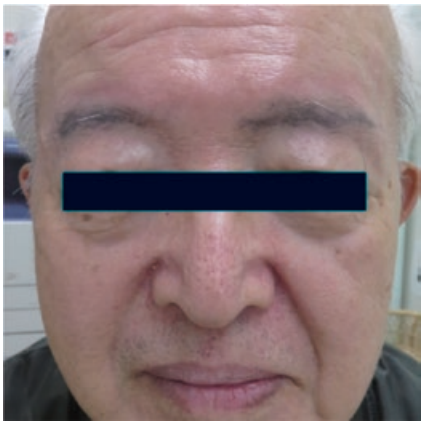
【現　症】 頭部に鱗屑の付着した紅斑を認め落屑を伴っていた(**図3**)。

舌質淡紅、薄白苔。胸脇苦満軽度。

【経　過】 十味敗毒湯エキス錠18錠/日内服及びベタメタゾン吉草酸エステルローション外用より治療を開始した。2週間後には軽快傾向となり、外用をプレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルローションへ変更し、1ヵ月後にはかなりの改善を認めたため、さらにケトコナゾールローションへ変更した。2ヵ月後には鱗屑はほぼ消失した(**図4**)。その後は時々軽度の再燃があるものの十味敗毒湯エキス錠内服とケトコナゾールローション外用を継続することにより、皮疹は寛解状態を保ち、毛包炎の頻度も減少した。

図1　症例 1　当院受診時

図2　症例 1　治療2ヵ月後



考　察

華岡青洲は江戸時代に化膿性皮膚疾患に用いる処方として十味敗毒散を『瘍科方筌』の癰疽門に家方として記載した。処方の由来は『万病回春』の荊防敗毒散から生薬を取捨し作られたものとされ、さらにその原方は『和剤局方』の人参排毒散と言われている。

十味敗毒散は柴胡、桔梗、羌活、川芎、荊芥、防風、茯苓、甘草、桜皮、生姜からなるが、幕末から明治にかけて活躍した漢方医 浅田宗伯は桜皮の代わりに樸樕を、浅田家では羌活を独活に変え、散剤を湯剤に改め、十味敗毒湯とした[3]。医療用漢方製剤には桜皮の処方と樸樕の処方の両方が存在しているが、桜皮配合十味敗毒湯は尋常性痤瘡の治療に高い有用性が報告されている[4]。

十味敗毒湯は化膿性皮膚疾患・急性皮膚疾患の初期また

図3　症例 3　当院受診時

図4　症例 3　治療2ヵ月後

は体質改善に用いられる。小柴胡湯の適応する体質傾向があり神経質で胸脇苦満がある。フルンクロージス、蕁麻疹によいが化膿症は初期の軽いものによい[5]。脂漏性皮膚炎は表在性で、浅田宗伯のいう疥にあたり、これは小水疱、水疱、湿潤性のびらん面などをつくらない乾燥性の湿疹である。この意味からも十味敗毒湯が有効であると坂東は述べている[6]。今回報告した3症例は、証によらずに病名投与で十味敗毒湯を用いて軽快した。山口は随証投与法のみならず、病名投与法でも有効と述べているが[7]、顔面の皮疹について病名投与で奏効した報告例も認められる[8]。

また日常診療において脂漏性皮膚炎に毛包炎を合併することをよく経験するが、毛包炎を伴うタイプによく効くようであると夏秋が指摘しているように[9]、今回報告した症例3のような脂漏性皮膚炎の治療と毛包炎の予防の両面においても十味敗毒湯の効果が期待できるものと思われた。

脂漏性皮膚炎の治療法に関しては従前よりステロイド外用剤が頻用され、即効性および抗炎症性作用は十分認めるものの、治療中止後の再燃や長期使用に伴う局所的な副作用が懸念されていた[2]。マラセチアと脂漏性皮膚炎の関連が示唆された後は、抗真菌剤による治療効果が試みられ、本邦でも1997年にケトコナゾール外用剤が脂漏性皮膚炎に対して保険適用になり、その有用性が認められた[2]。このたび経験した症例では当初ステロイド外用によって炎症所見は速やかに改善し、その後は十味敗毒湯エキス錠内服とケトコナゾール外用のみで寛解を維持することができた。夏秋は、通常の脂漏性皮膚炎では十味敗毒湯を基本にするとよい、と述べている[9]。今回の結果は3例と少数で、今後も継続して検討する必要があると思われるが、脂漏性皮膚炎においては、病名投与で十味敗毒湯を使用することにより、ステロイド外用剤のランクダウンあるいはステロイド外用剤に頼らずに治療することができると考えられた。

〔参考文献〕

1) 清水 宏: あたらしい皮膚科学, 中山書店: 102, 2005
2) 福士瑠璃 ほか: 脂漏性皮膚炎による顔の赤み. MB Derma 294: 73-77, 2020
3) 山本 巌: 十味敗毒湯を語る＜上＞. 漢方研究 171: 94-103, 1986
4) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯 (桜皮配合) の臨床効果と作用機序. 西日本皮膚科 76: 140-146, 2014
5) 二宮文乃: 概論:初心者でもOK！皮膚科漢方薬の使い方. MB Derma 211: 1-6, 2013
6) 坂東正造: 病名漢方治療の実際. メディカルユーコン: 369, 2002
7) 山口全一: 湿疹・皮膚炎群の漢方治療. 皮膚科における漢方治療の現況 4, 81-93, 1992
8) 桜井みち代 ほか: 漢方薬が奏効した脂漏性皮膚炎の5症例. 日東医誌 60: 155-159, 2009
9) 夏秋　優: 湿疹・皮膚炎の漢方治療. MB Derma 11: 27-32, 1998

認知症患者の食欲不振に人参養栄湯とリバスチグミンの併用が有用であった4症例

医療法人養生園 TAOKAこころの医療センター（徳島県）　岡本　瞬

認知症患者における食欲不振は、生命予後にも大きな影響を与えるだけでなく、アパシーやうつ状態の併存が食欲不振の遷延化にもつながることから、食欲不振に対する適切な対応が求められる。実臨床において拒食・拒薬を伴う症例が多いことから、リバスチグミン貼付剤による治療から開始し、さらに食欲不振の改善効果が期待される人参養栄湯を追加することで良好な経過をたどる症例を経験している。本稿では、リバスチグミンと人参養栄湯の併用が有用であった4症例を報告した。

Keywords　人参養栄湯、認知症、食欲不振、リバスチグミン

はじめに

昨今の認知症患者の増加に伴い、食欲不振を主訴に当院を受診し、入院治療を要する認知症症例を多く経験する。人参養栄湯は食欲不振、体力低下、疲労倦怠を適応症とし、前記のような症例において、その効果が期待されている。しかし実際の臨床現場においては、拒食、拒薬を伴っていることが多く服薬に至らないケースも多い。このような臨床経験から当院では食欲不振改善効果が報告されている貼付剤のリバスチグミンで治療を行い、その後さらなる改善効果を期待して人参養栄湯を追加するという取り組みがなされている。

今回、人参養栄湯とリバスチグミンを併用した4症例について、その治療経過を報告する。

症例 1　92歳 女性

【病　名】 アルツハイマー型認知症
【既往歴】 高血圧症
【現病歴】 X－24年（68歳）、夫が死亡し単身生活となる。X－12年（80歳）から徐々に健忘症状が目立つようになったが単身生活はできていた。X年2月5日、胸椎圧迫骨折のためA病院整形外科に入院となったが、入院後から認知機能が悪化、被害妄想や介護抵抗を呈するようになった。また、徐々に抑うつ的となり食事量が低下、体重減少もあり主治医から精神科受診を勧められ、X年4月6日当院救急外来を受診し医療保護入院となった。
【入院後経過】 入院当初、食欲不振が顕著で補液を要した。経口摂取が進まず服薬もできない状態であったため、食欲、活気の改善を目的に貼付剤であるリバスチグミン9mg/日を開始した。投与後1週間ほどで少しではあったが経口摂取が可能となった。この時期にさらなる食欲の改善を目指し人参養栄湯7.5g/日の併用を開始したところ、順調に喫食率が改善。食欲の改善に伴い、活気がでて表情も明るくなった。体重も増加し、リハビリを意欲的に行えるようになりX年9月3日、施設退院となった。

症例 2　86歳 女性

【病　名】 アルツハイマー型認知症
【既往歴】 甲状腺機能低下症
【現病歴】 一人暮らしをしていたX－4年9月（82歳）、自宅階段で転倒し、打撲、脱水症でA総合病院に救急搬送となった。このとき認知症を指摘され、単身生活は困難との判断でX－4年10月27日施設入所となった。その後徐々に認知機能が低下し、活気も乏しくなり、全介助の状態となった。なんとか施設管理できていたが、X年8月食欲不振が顕著となり、同年9月からほぼ何も口にしなくなった。服薬、食事ともに拒絶し、施設管理困難となったため同年9月19日当院を紹介受診し医療保護入院となった。
【入院後経過】 入院後、何も口にしようとせず補液を要した。拒薬あり、服薬が困難であったためX年9月20日から認知機能の改善、食欲の改善を期待しリバスチグミン4.5mg/日による治療を開始した。開始後1週間ほどで少しではあったが栄養補助食品（以下、補助食）を経口摂取できるようになった。服薬にも強い拒絶を示さなくなったため、同

年9月27日から人参養栄湯7.5g/日を開始した。その後、易怒、興奮が目立つようになり、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の影響が考えられ、同月30日リバスチグミンは中止となった。提供した病院食に関しては拒食を示していたが、補助食であれば毎食10割程度摂取できるようになった。水分摂取量が少ないため補液は継続した。同年10月16日から「まずい」と言って人参養栄湯を吐き出すようになったため同薬は中止。易怒、興奮等の精神症状が遷延していたため抗精神病薬による治療が優先された。最終的に抗精神病薬中心の治療が行われ、水分摂取量に応じて補液を要する状態は続いているが、補助食に関しては継続して全量摂取できている。

症例 3　89歳 女性

【病　名】 アルツハイマー型認知症

【既往歴】 糖尿病、高血圧症

【現病歴】 X－11年（78歳）頃に「財布がない、物がない」と物盗られ妄想が出現、アルツハイマー型認知症を発症した。単身生活が困難となり、X－5年8月20日（84歳）施設入所となった。X年12月、食欲不振が顕著となり、口に入れた物を吐き出す、食器を放り投げるなどの拒食、粗暴行為がみられるようになった。食事摂取量低下に伴い、活気も乏しくなり施設管理困難となって当院救急外来を受診、X年12月25日医療保護入院となった。

【入院後経過】 入院後、食欲改善効果を期待し人参養栄湯7.5g/日を開始した。当初補液管理を要したが、投与2週間後から徐々に喫食率の改善を示すようになり補液不要となった。同時期からさらなる食欲改善効果を見込み、リバスチグミン4.5mg/日を開始した。人参養栄湯投与4週間後から、明確に「これはいらない」と言い、吐き出すことが多くなったためX年2月1日やむを得ず中止とした。しかしその後も喫食率は改善後を維持し、入院当初と比較すると明らかに活気がでて意思疎通が図れるようになった。入院事由となった病状の改善が得られたため同年2月21日施設退院となった。

症例 4　86歳 女性

【病　名】 アルツハイマー型非定型認知症

【既往歴】 脳梗塞

【現病歴】 X－16年（70歳）頃から物忘れが目立つようになったが生活に大きな支障なく経過できていた。X－4年（82歳）、脳梗塞を発症し右半身不全片麻痺の後遺症を患う。以後、短期記憶障害、徘徊等の認知症症状が急激に進み、易怒性等の人格変化もみられるようになった。この時期に心療内科を初診となり、認知症と診断された。この頃、HDS-R＝10点でメマンチン塩酸塩、抑肝散が投与されていた。X年11月に入った頃から食欲不振が顕著となり、介護抵抗、暴言等があり自宅管理困難となって同年12月20日、当院救急外来を受診し医療保護入院となった。

【入院後経過】 入院後、食欲改善効果を期待し人参養栄湯7.5g/日を開始したが、服薬を拒み、吐き出すことが多かったため一旦中止した。内服していたメマンチン塩酸塩をリバスチグミン4.5mg/日に変更し、まずはリバスチグミンによる食欲改善効果を待つこととした。入院6週間後頃から喫食率の改善がみられるようになった。この時期に中止していた人参養栄湯を再開したところ以前みられていたような拒薬は認めなかった。以後食欲に関してはさらなる改善を示し、喫食率も増加。活気も感じられるようになり、入院12週間後には施設退院となった。

考　察

認知症患者における食欲不振は、エネルギー摂取不足に直結し、様々な合併症の原因となり、ADLの低下に発展することから生命予後にも大きな影響を与えるとされている。また認知症患者の場合、アパシー、うつ状態などを併存していることも多く、食欲不振の遷延化につながることが危惧される。食欲は、胃で産生される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惹起されると考えられている[1,2]。食欲不振を改善する漢方薬としては六君子湯、補中益気湯、人参養栄湯などが知られている。今回使用した人参養栄湯は食欲不振やアパシーを示すアルツハイマー型認知症患者に有用であることが報告されている[3]。同薬はドパミンD2受容体を介した食欲不振や意欲改善効果が期待され[4]、さらにはグレリン応答性NPY/AgRPニューロンだけでなくグレリン非応答性NPY/AgRPニューロンを活性することにより、2つの経路で食欲増進作用を発揮するとされている[5]。リバスチグミンはグレリン比を上げ、食欲不振を改善することが知られている薬剤であるため[6]、人参養栄湯との併用により食欲不振に対する相乗効果を期待できると考え、今回この2剤を併用した。当初、拒薬を示すような患者にまず貼付剤である

リバスチグミンを用いることで薬物療法導入が可能となり、人参養栄湯のアドヒアランス向上につながり、さらなる食欲改善効果が得られたと考えられる。

入院中の体重推移（**図1**）を示したが、喫食率（**図2**）の改善と体重増加に有意な相関は認めなかった。高齢者において、食欲不振の改善が必ずしも体重増加につながるものではないと考えられた。一方、喫食率の向上に伴い漢方薬特有の風味に本人が抵抗を示し投与継続を断念した症例を経験した。漫然とした投与はかえって本人の苦痛となることもあり、食欲不振の改善が得られた時点で継続の必要性について再考する必要があると考えた。

上記症例以外にも、長期間拒食、拒薬のため連日補液を要し、体重減少が著しかった認知症症例が、リバスチグミン導入により少しずつ経口摂取ができるようになり、人参養栄湯を追加することで喫食率が向上し、補液を全く必要としなくなった症例も経験している。

以上、当院での使用経験から人参養栄湯とリバスチグミンの併用は有用性を高め合う組み合わせであることが示唆された。

図1　体重の推移

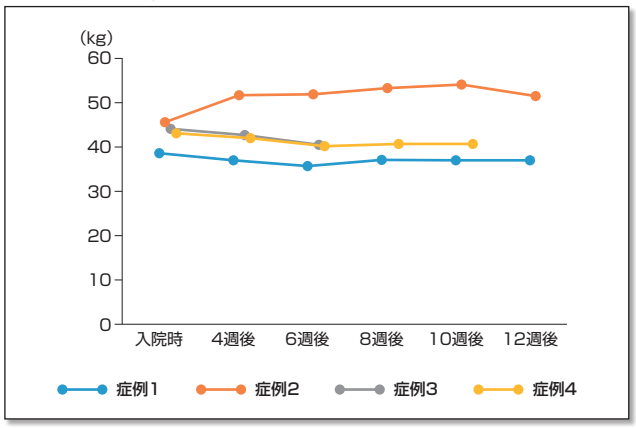
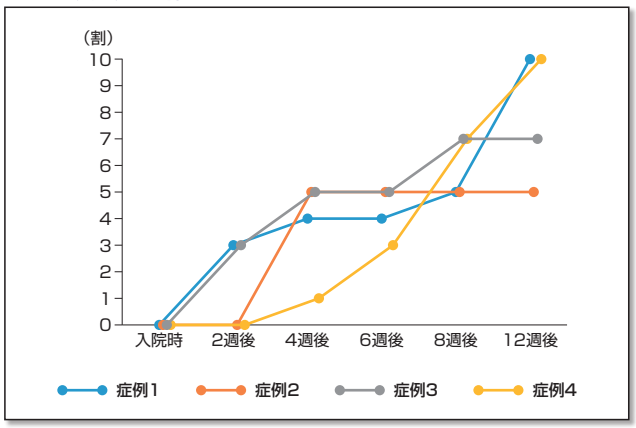


図2　喫食率の推移



〔参考文献〕

1) Aponte Y, et al.: AGRP neurons are sufficient to orchestrate feeding behavior rapidly and without training. Nat Neurosci 14: 351-355, 2011
2) Kohno D, et al.: Ghrelin Directly Interacts With Neuropeptide-Y-Containing Neurons in the Rat Arcuate Nucleus. Diabetes 52: 948-956, 2003
3) Makoto Ohsawa, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. Journal of Alzheimer's Disease Reports 1: 229-235, 2017
4) 山田ちひろ ほか: 人参養栄湯はドパミンD2受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならび巣作り行動低下を改善する. 薬理と治療 46: 207-215, 2018
5) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons inthe arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-61, 2019
6) 加藤豊範 ほか: アルツハイマー型認知症患者におけるリバスチグミンの食欲増進効果の検討. Prog. Med. 39: 325-332, 2019

西洋医学的治療で対応が難しかった皮膚疾患に漢方薬が奏効した4症例

川津皮膚科（大阪府）　田中 まり

西洋医学的治療で対応が難しく、漢方薬が奏効した4症例を報告する。

27歳女性、授乳中。アトピー性皮膚炎にステロイド外用使用で毛包炎を併発するも、十味敗毒湯で湿疹・毛包炎ともに軽快した。77歳女性。顔面の潮紅、冷えのぼせ、こむらがえりを訴えており、舌診により桂枝茯苓丸を投与し軽快した。64歳女性。酒皶。ミノサイクリンと加味逍遙散が無効であったが、桃核承気湯で改善した。78歳女性。顔面の紅斑・丘疹・膿疱。近医ステロイド外用・内服で増悪し、ミノサイクリン無効。顔面播種状粟粒性狼瘡と酒皶様皮膚炎と診断した。黄連解毒湯で改善するも清上防風湯に変薬で再燃した。黄連解毒湯再開で軽快した。

Keywords　十味敗毒湯、酒皶、瘀血、顔面播種状粟粒性狼瘡、黄連解毒湯

はじめに

皮膚科専門医として西洋医学的治療を行なう中、時に治療が難しい場合や、ステロイドの副作用が重なり難渋する場合がある。今回、西洋医学的治療で対応が難しく漢方薬が奏効した症例を、大阪大学医学部皮膚科在職中の経験例（症例3、4）を含め4例報告する。

症例 1　27歳 女性 授乳中

【現病歴】　幼少期アトピー性皮膚炎。思春期に一旦寛解も、成人になり頸部に再燃。9月出産後、冬季に頸部や体幹に瘙痒感・丘疹が出現し、翌1月当科初診。ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏外用で改善するも、毛包一致性紅色丘疹が出現し、ステロイドによる毛包炎と判断した。また、ナジフロキサシンクリーム外用で瘙痒感が出現し、プレドニゾロン吉草酸エステル酢酸エステルローション外用でさらに紅色丘疹が増加した。ファロペネム内服、オキシテトラサイクリン塩酸塩・ヒドロコルチゾン軟膏外用で若干改善するも、湿疹・毛包炎ともに持続していた。湿疹部にヒドロコルチゾン酪酸エステルクリーム・ヘパリン類似物質軟膏混合、毛包炎にクリンダマイシンローション外用に変更したが、乾燥・湿疹が悪化しクリンダマイシンローション外用を中止した。

【現　症】　皮膚軽度乾燥。背部に毛包一致性紅色丘疹と漿液性丘疹が混在散在。不整形淡褐色斑軽度散在（**図1-A**）。

【経　過】　外用を継続し、十味敗毒湯を開始した。4週間後、湿疹・丘疹や毛包炎、および痒みも軽快した（**図1-B**）。

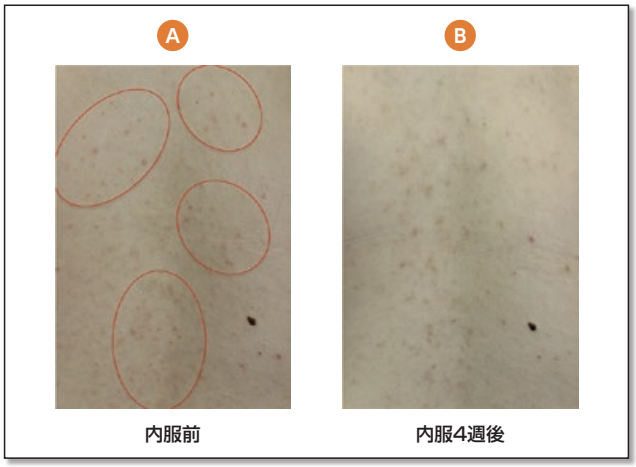
症例 2　77歳 女性

【現病歴】　顔面頭部の脂漏性皮膚炎や、冬季の乾燥性皮膚炎に対し、抗アレルギー剤内服、ステロイドや保湿剤外用で加療中であった。6月再診時、この10日間こむらがえりが出現しているとのことであった。また、家人から動作時顔面の赤みを指摘された。下肢は冷えるがのぼせあり。

【現　症】　舌は淡紫紅色、舌苔淡黄色、舌下静脈怒張あり（**図2-A：次頁参照**）。便秘あり。

【経　過】　桂枝茯苓丸を開始。5週間で顔面の潮紅は消退し、こむらがえりも軽快。舌下静脈怒張も改善した（**図2-B**）。

図1　症例 1　27歳 女性



症例 3　64歳 女性

【現病歴】　1年前より顔面に紅斑が出現し近医受診。ヒドロコルチゾン酪酸エステル軟膏で改善せず、クリンダマイシンゲルで増悪し、大阪大学医学部附属病院皮膚科受診。

【現　症】　顔面全体に、毛細血管拡張と境界不明瞭な不整形紅斑が散在。毛孔一致性紅色丘疹も散在(**図3-A**)。

【経　過】　生検にて酒皶と診断した。ミノサイクリン内服・ヘパリン類似物質クリーム外用も皮疹が持続していた。その後、スプロフェン軟膏外用で接触皮膚炎を生じ近医を受診した。ベタメタゾン内服とステロイドクリーム外用使用3日目に皮疹増悪し、当科を再診した。顔面ほてり・舌下静脈怒張があり、愁訴が多く、加味逍遙散とビタミンB2・B6内服追加も変化無し。便秘あり、腹部全体やや緊満、両下腹部に軽度抵抗・圧痛あり。桃核承気湯に変更で、顔面の紅斑丘疹軽減(**図3-B**)。すっきりして気分が良く、便秘も睡眠不足も改善した。

図2　症例 2　77歳 女性

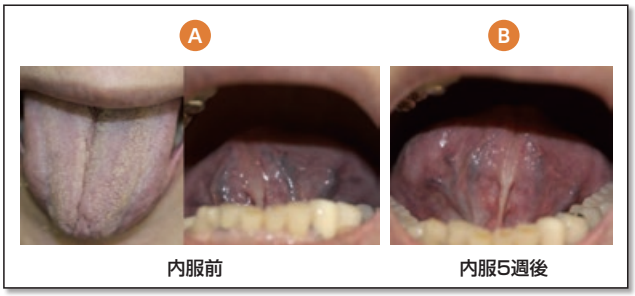
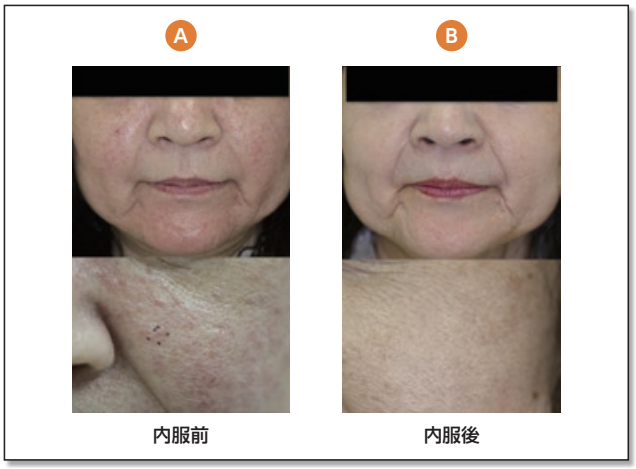


図3　症例 3　64歳 女性



症例4　78歳 女性

【現病歴】　下眼瞼に紅色丘疹・紅斑が出現し徐々に増加拡大した。近医でステロイド外用やベタメタゾン1mg内服も増悪し、他院を受診した。生検にて肉芽腫性酒皶と診断された。レボフロキサシン、ミノサイクリン、ジアフェニルスルホン内服も無効で膿疱が多発し、4ヵ月後、大阪大学医学部附属病院皮膚科を紹介受診した。

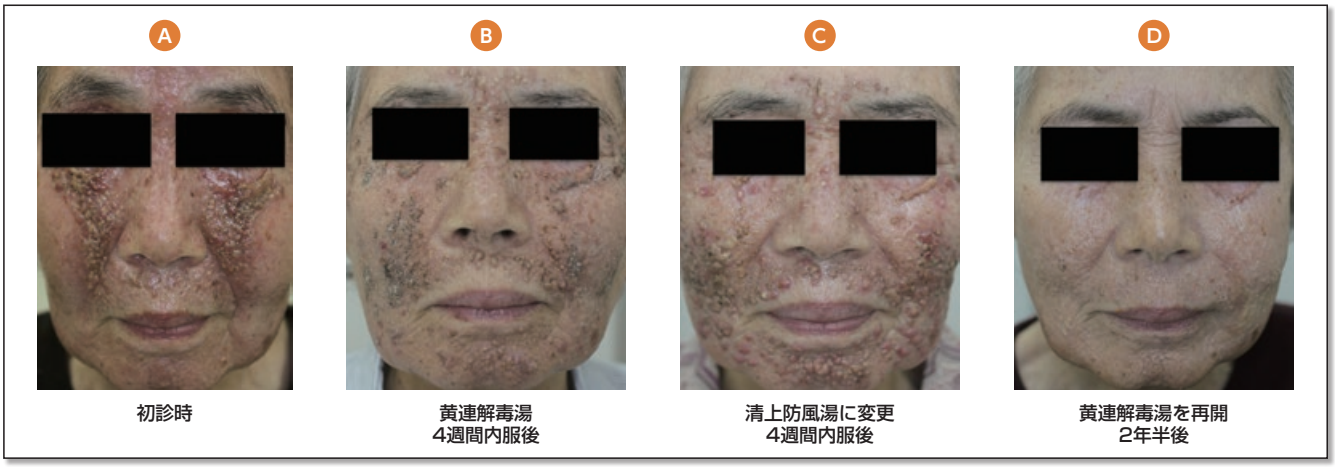
【現　症】　頬を中心とした顔面に、紅斑・毛細血管拡張と紅色丘疹・膿疱が集簇多発していた(**図4-A**)。非常に強い熱感を自覚していた。組織学的検査では、小さい嚢腫構造と、リンパ球組織球を中心とした多数の炎症細胞が一部稠密に浸潤していた。中央壊死性の肉芽形成もあり、顔面播種状粟粒性狼瘡(lupus miliaris disseminatus faciei：LMDF)と酒皶様皮膚炎と診断した。

【経　過】　ミノサイクリン、黄連解毒湯、ビタミンB2・B6、抗アレルギー剤内服を開始した。4週間で紅斑丘疹は退縮し膿疱も減少、乾燥し痂皮化・黒色面疱化がみられた(**図4-B**)。その後、清上防風湯に変更したところ、4週間で明らかに再燃・悪化した(**図4-C**)。黄連解毒湯再開後、徐々に改善した。2年半後には紅斑や熱感は軽快し、膿疱や紅色丘疹も瘢痕を残してほぼ消退した(**図4-D**)。

考　察

十味敗毒湯は、華岡青洲が『万病回春』の荊防敗毒散を改良して創った処方で、癰疽：毛嚢をはじめとする皮膚の化膿性炎症の初期に用いる方剤と記載されている。化膿性皮

図4　症例 4　78歳 女性



膚疾患・急性皮膚疾患の初期、急性湿疹に適応があり、炎症性皮疹の初期に幅広く使える良さがある。

西洋学的治療では湿疹と毛包炎の治療は全く異なる。症例1では、湿疹に用いたステロイド外用の副作用で毛包炎が併発し、授乳中で抗生剤内服治療も制限があった。十味敗毒湯は、湿疹群ではアトピー性皮膚炎[1]、また毛包の炎症については尋常性痤瘡[2,3]への有効性が報告されており、湿疹と感染の併発時、抗生剤内服が困難な場合でも両方の炎症及び瘙痒感を改善させる、西洋薬にない治療として有用である。

症例2、3、4のような顔面の紅色の変化、いわゆる赤ら顔に悩む患者は、顔の「皮膚」が赤いため多くの場合、皮膚科を受診される。赤ら顔を呈する病態・状態には、顔面に紅斑をきたしやすい皮膚局所の疾患、皮膚局所の生理的反応、全身性疾患の部分症状、全身の生理的変化に伴う状態があり、皮膚疾患だけでなく幅広い[4]。

ホットフラッシュは、更年期のホルモン変化や自律神経失調などで、顔面に一過性の潮紅（血流増加）や、ほてり・発汗・動悸などを生じる。西洋医学的治療ではSSRIやガバペンチンの有効性の報告があるが、標準的治療はない。

酒皶は、顔面の鼻、頬、前額などに、紅斑・毛細血管拡張・潮紅・ほてり・痤瘡様丘疹・膿疱などを生じる疾患である。紅斑毛細血管拡張型（Ⅰ度）、丘疹・膿疱型（Ⅱ度）、鼻瘤・瘤腫型（Ⅲ度）、眼型の4型に分類され、組織学的には毛細血管拡張や毛包脂腺を中心とした炎症・肉芽腫を認める。原因は不明だが、自然免疫を介して抗菌ペプチドのカセリサイディンの産生亢進が炎症反応や血管拡張を惹起することが近年示されている[5]。治療は、テトラサイクリン系抗菌薬の内服、メトロニダゾール・クリンダマイシン外用、レーザー治療などだが、難治性のことも多い。

西洋医学的治療が難しいホットフラッシュや酒皶に、漢方を用いることも多い。のぼせ・ほてりには肝気鬱結、腎陰虚、腎陽虚、瘀血に対する方剤が、酒皶に対しては清熱剤や駆瘀血剤が用いられることが多く、肝火上炎、湿熱、瘀血に分けて各々処方がなされたり[6]、大柴胡湯と黄連解毒湯の併用[7]や、葛根紅花湯[8]などの報告がある。

ホットフラッシュは一過性のため、受診時に皮疹が無いことがある。症例2は、桂枝茯苓丸で症状軽快とともに舌の所見も改善した。舌診は、証判断や治療効果判定に有用で、皮膚科の日常診療でも行いやすく積極的に活用するとよいと思われた。症例3は、肝鬱化火に対する加味逍遙散を処方したが効果なく、瘀血に対する桃核承気湯が著効した。詳細な問診腹診などでの診断の大切さを反省させられた。

LMDFは、顔面、特に下眼瞼を中心に、類上皮性肉芽腫による紅色丘疹・小結節が多発する慢性の炎症性疾患である。原因は不明であり決定的な治療法は無い。テトラサイクリン系薬、ジアフェニルスルホン、トラニラスト内服、ナジフロキサシン、クリンダマイシン外用などを用いる。症例4は、LMDFに酒皶様皮膚炎が合併していた。酒皶様皮膚炎は、顔面へのステロイド外用で誘発される酒皶様、痤瘡様皮疹を呈する炎症である。治療は、ステロイドを中止し酒皶と同様の内服外用とスキンケアを行うが、ステロイド外用中止で炎症が増悪するため、患者の苦痛が大きく治療に難渋することが多い。

LMDFと酒皶（様皮膚炎）は西洋医学的治療で同様の薬剤を用いるが、症例4ではいずれも無効で、黄連解毒湯が4週間で著効した。同じく清熱解毒で、上焦の風熱に対する清上防風湯は無効であった。LMDFではないが、顔面の環状肉芽腫に黄連解毒湯と麻黄附子細辛湯併用の有効例[9]の報告があり、顔面の肉芽腫性炎症で難治の場合、黄連解毒湯が有効な可能性がある。また、黄連解毒湯は三焦の実火の基本処方であるので、顔面以外の肉芽腫性炎症にも応用できる可能性がある。今後症例の集積が望まれる。

最後に

本稿執筆にあたり、大学在職中ご指導下さいました大阪大学大学院医学系研究科皮膚科准教授　金田眞理先生、並びに、ご指導下さいました川津皮膚科　川津智是先生に深謝申し上げます。

〔参考文献〕

1) 羽白 誠 ほか: アトピー性皮膚炎患者の皮膚症状に対する十味敗毒湯の効果. 皮膚の科学 10: 34-40, 2011
2) 野本真由美: 難治な尋常性痤瘡に対する桜皮配合十味敗毒湯の効果. 西日本皮膚科 77: 265-269, 2015
3) 竹村 司 ほか: 尋常性痤瘡患者に対する十味敗毒湯（桜皮配合）の臨床効果と作用機序. 西日本皮膚科 76: 140-146, 2014
4) 山崎研志: 赤ら顔と自然免疫. 日本香粧品学会誌 40: 20–23, 2016
5) Yamasaki, K, et al.: Increased serine protease activity and cathelicidin promotes skin inflammation in rosacea. Nat. Med. 13: 975–980, 2007
6) 石井正光 ほか: 慢性・難治性皮膚疾患に対する漢方医学的アプローチ（アトピー性皮膚炎以外）. 日東医誌 62: 241-276, 2011
7) 桜井みち代 ほか: 漢方治療が奏効した酒皶の10症例. 日東医誌 62: 38-44, 2011
8) 大塚静英 ほか: 難治性の顔面の皮疹に葛根紅花湯が著効した3症例. 日東医誌 60: 93-97, 2009
9) 大田静香 ほか: 環状肉芽腫症に黄連解毒湯と麻黄附子細辛湯の併用が有効であった一例. 日東医誌 65: 23-27, 2014

短報

人参養栄湯と蛋白尿

乾　明夫[1)]、榊　弥香[1)]、網谷 東方[1,2)]、雑敷 孝博[3)]

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) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学
3) 医療法人松柏会 Tsukasa Health Care Hospital
（つかさヘルスケアホスピタル）

腎機能障害は現代医学の大きな命題であり、糸球体腎炎に加えて高血圧、糖尿病、肥満、高尿酸血症など多くの疾患に合併する[1-3)]。腎障害が進行すると腎不全に至り、尿毒症から血液・腹膜透析を余儀なくされる。腎不全は患者のQOLを著しく損ねるだけでなく、血液透析は医療経済上も重要な問題となっている。糖尿病性腎症がその原因のトップを占め、予後が不良であることが知られている[3)]。

米国では2050年に3人に1人が糖尿病に罹患し、その3人に1人が末期腎障害を発現すると予想されている[2)]。腎不全に対する血液透析治療は、世界的にもその需要を満たしていない現況にある[1)]。アジアではおよそ1/3の患者が、またアフリカでは16%のみが、透析治療の恩恵を受けているに過ぎないという[1)]。

糖尿病性腎症が進行すると、顕性蛋白尿やネフローゼ症候群を呈するに至る[3)]。腎機能廃絶まで、その時間的猶予は限られることになる。現今の治療は、減量・良好な血糖コントロール、蛋白制限、また高血圧に対しては減塩、ACE阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の投与、さらに併存する高脂血症・貧血・高カリウム血症・骨代謝の是正などである。人工腎臓の小型化、腎移植医療の一層の発展、幹細胞移植・再生医療など、新たな治療法の開発が待ち望まれている[1)]。

人参養栄湯は、体力低下・全身倦怠感・食欲不振・寝汗・冷え症・貧血（ICD-10）に用いられる補剤である。著者らは最近、50歳代後半の女性で人参養栄湯の適応を満たし、顕性蛋白尿の改善が認められた症例を経験した。症例は摂食障害に長年罹患し、高度の痩せと過食・嘔吐を生じていた。体力低下・倦怠感・軽度の貧血を認め、人参養栄湯の投与が開始された。既往では明らかな腎機能障害や蛋白尿・血尿の指摘はなく、腎障害の成因は明らかではないが、長期にわたる低栄養状態、異化に伴う高尿酸血症、嘔吐など腎前性の要因が加味したものと思われた。

人参養栄湯の投与により、症状の一部改善が認められたが、体重増加は限局的であった。しかし、投与前の尿蛋白陽性所見が、人参養栄湯の年余にわたる投与経過の中で、徐々に減少が認められた（**表**）。あわせて、血中クレアチニンレベルの減少傾向が認められ、腎機能の一部改善が示唆された。血中コレステロールは明らかに低下し、また経過の中で貧血の改善傾向も認められた。本症例は栄養状態を改善させることにより、なお腎機能の改善・維持がなされると考えられ、人参養栄湯の投与、カリウムの補充、認知行動療法などを継続している。

人参養栄湯の作用機序に関しては明らかでないが、動物実験ではピューロマイシンによるネフローゼタイプの腎障害の蛋白尿改善作用が報告されている（**図**）[4)]。ラットを用いたこのモデルでは、ヒトの微小変化型ネフローゼ症候群に類似しているという。人参養栄湯には脂質代謝改善作用や血小板凝集抑制作用などが報告され、腎障害改善作用が期待されてきた[4)]。伊藤らのラットモデルでも、コレステロール・中性脂肪低下作用、血小板凝集抑制作用が確認され、ネフローゼ症候群の増悪・進展を抑制する可能性が考えられた（**図**）。また血中トロンボキサンB_2は有意に低値を示し、血小板凝集を引き起こすトロンボキサンA_2の産生を抑制した可能性が示唆された[4)]。ネフローゼ症候群に対しては、抗血小板薬であるジピリダモールなどが尿蛋白減少作用を期待して使われてきたが、現在は推奨グレードC2とされている[5)]。

また全身性エリテマトーデス（SLE）モデルであるMRL/lpr マウスに対する治療効果が報告されている[6,7)]。MRL/lpr マウスは加齢とともに蛋白尿、皮膚炎、脱毛などを生じ、6ヵ月前後という短命で死亡する。人参養栄湯は単独投与でその発症を抑制し、蛋白尿を減少させ、寿命を有意に延長させた。また、プレドニゾロンとの併用投与によりその効果を増強し、抗DNA抗体価をプレドニゾロン単独投与よりも抑制した。人参養栄湯がループス腎炎を含めたSLEの予後の改善に繋がるかどうか、臨床研究が待たれるところである。

漢方薬も補中益気湯、防已黄耆湯などが、慢性腎障害患

者に用いられてきた。その有効生薬としては黄耆が重要とされ、高齢者の慢性腎障害（クレアチニン）やタンパク尿を改善したと報告されている[8]。黄耆は人参養栄湯の構成生薬でもあり、本症例における効果の一翼を担う可能性も考えられた。

慢性腎障害・腎不全は、従来より悪液質を来す代表的な疾患の一つとされてきた[9,10]。それゆえ、人参養栄湯の適応を満たす症例は、少なからず存在すると考えられる。今後、腎障害・蛋白尿に及ぼす人参養栄湯の総合効果を長期に観察し、症例を集積して検討していく必要があろう。

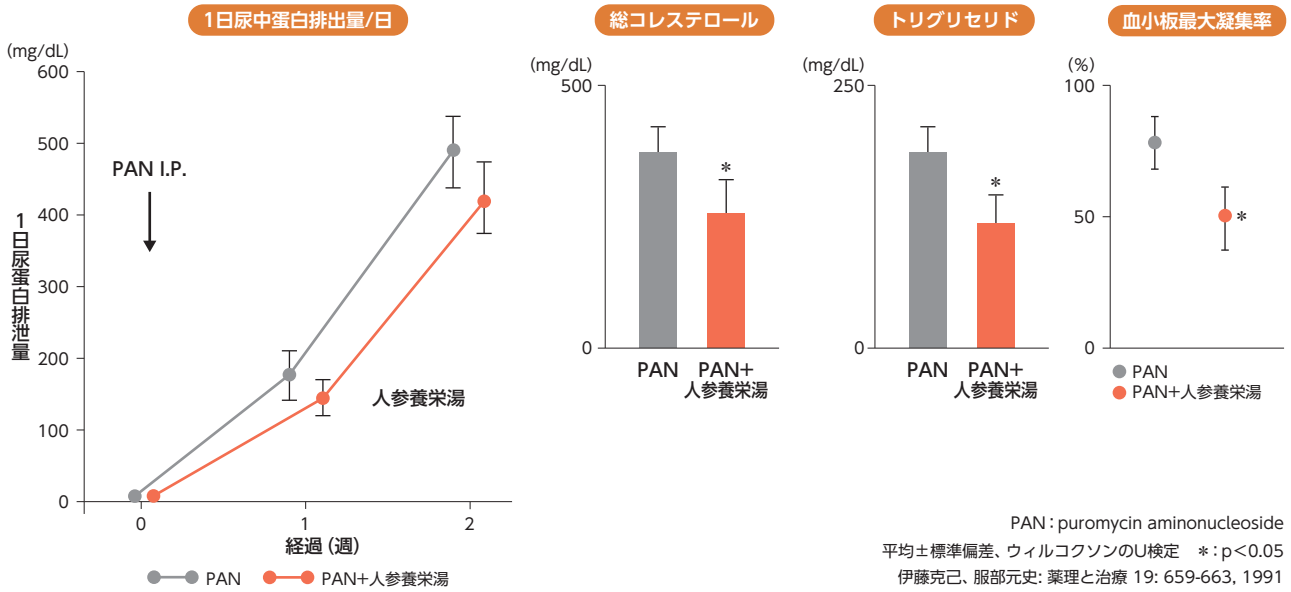
表　臨床経過（症例 50代後半女性 当院初診 X－2年7月25日）

人参養栄湯はX－3年12月に投与され（7.5g/日）、その前後の2年余りの検査成績（血中クレアチニン、尿素窒素（BUN）、総コレステロールおよび尿蛋白-尿クレアチニン比U－TP/U－Cr）の推移を示す。

人参養栄湯 ↓

	X－3年 10月26日	X－2年 1月4日	X－2年 2月1日	X－2年 3月27日	X－2年 5月31日	X－2年 7月5日	X－2年 9月6日	X－2年 11月1日	X－1年 1月10日	X－1年 3月14日	X－1年 5月30日	X－1年 7月18日	X－1年 9月19日	X－1年 11月21日	X年 1月30日	X年 3月19日
血中クレアチニン (mg/dL)	2.94	2.43	2.07	2.00	2.64	2.39	2.03	2.28	1.91	1.88	1.94	2.02	2.13	2.03	1.78	2.05
BUN (mg/dL)	17.10	18.70	10.20	11.40	14.80	8.10	14.20	20.20	13.40	23.30	18.30	17.30	14.90	17.90	18.00	20.10
U-TP/U-Cr (g/gCr)	0.61	0.44	0.41	0.41	0.29	0.26	0.39	0.42	0.52	0.34	0.44	0.23	0.23	0.38	0.3	0.43
総コレステロール (mg/dL)	372	335	289	263	257	208	233	253	264	221	222	203	229	248	240	247
ヘモグロビンHb (g/dL)	10.1	11.1	9.8	8.9	8.5	10.1	12.2	11.8	12.9	11.8	11.7	11.4	11.9	12.8	12.1	11.7

図　ネフローゼ症候群モデル（ピューロマイシン：ラット）における人参養栄湯の尿蛋白減少効果：人参養栄湯は脂質代謝を改善させ、血小板凝集を抑制する



PAN：puromycin aminonucleoside
平均±標準偏差、ウィルコクソンのU検定　＊：p<0.05
伊藤克己、服部元史：薬理と治療 19：659-663, 1991

【参考文献】

1) Huff C.: How artificial kidneys and miniaturized dialysis could save millions of lives. Nature. 2020 Mar; 579(7798): 186-188. doi: 10.1038/d41586-020-00671-8. PMID: 32161392.
2) Won PJ: Diabetes Prevention: the key to reducing end-stage kidney disease. Diabetes in Control, Sep 1, 2020
3) 日本腎臓学会編. 生活習慣病からの新規透析導入患者の減少に向けた提言 58: 1-43, 2016
4) 伊藤克己、服部元史: ラットピューロマイシン・アミノヌクレオシド腎症に対する人参養栄湯の効果. 薬理と治療 19: 659-663, 1991
5) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 56: 1-99, 2014
6) Nakai S, et al.: Treatment effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-youei-to), on autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Int J Immunopharmacol. 1993 Jul; 15(5): 589-96. doi: 10.1016/0192-0561(93)90076-b. PMID: 8375941.
7) Zhou NN et al.: Combined treatment of autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice with a herbal medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin-youei-to) plus suboptimal dosage of prednisolone. Int J Immunopharmacol. 1994 Oct; 16(10): 845-54. doi: 10.1016/0192-0561(94)90058-2. PMID: 7843856.
8) 伏見 章 ほか: 慢性腎臓病(CKD)に対する黄耆末の使用経験. 日東医誌 68: 324-332, 2017
9) 乾 明夫: がん緩和医療と人参養栄湯、phil漢方 71: 13-17, 2018
10) Suzuki H, Inui A et al.: Ghrelin and cachexia in chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2013; 28(4): 521-526. doi: 10.1007/s00467-012-2241-6

短報

クロトー欠損マウスにおける補剤の寿命延長効果

乾　明夫[1)]、高橋 隆二[2)]

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) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

はじめに

高齢化の進むわが国や欧米において、予防医学の立場から注目されているのが、サルコペニアを基礎としたフレイル(frailty)である。フレイルは漢方で言う未病病態であり、フレイルを予防、治療することによる健康寿命の延長や持続ある社会の発展が大きな課題になっている。このような状況の中で、西欧医学の大きな動きはGeroprotector(老化防止薬)の開発である[1)]。加齢に伴う多くの疾患に対し、細胞老化という観点から、共通の治療・予防法を開発しようというものである。漢方薬、とりわけ補剤は、その一角を担うものと期待されている[2,3)]。

昨年末、中国に端を発したコロナウイルス感染症(COVID-19)は、瞬く間に世界を席巻し、感染症の重要性を改めて認識させることになった。COVID-19の重症化例は高齢者に多く、例え回復しても長期にわたるディスアビリティが問題となる[4)]。フレイルそのものも、COVID-19の重症化や予後予知因子であることが報告された。免疫強化を行うことは、Geroprotectorの目的の一つでもあり、ラパローグやメトフォルミンの開発・応用が進められている。

クロトー欠損マウスと人参養栄湯

老化モデル研究には、正常加齢モデル動物の他、病的な老化促進モデル動物が用いられてきた。クロトー欠損マウスはその一つで、通常2年内外とされる寿命が、2ヵ月に満たないほどの短命なマウスである(**図1A**)。クロトーとは、運命の糸を紡ぐギリシア神話の女神の名前に由来している。クロトー蛋白はカルシウム代謝に深く関与し、クロトー欠損マウスは心肥大、肺気腫、異所性石灰化、サルコペニア、精巣・リンパ組織の萎縮など、早発性老化の表現型を呈する。クロトー蛋白はヒトにも存在し、この蛋白が多い家系(クロトーバリアント)は長寿で、アポE4のアルツハイマー病発症に抑制的に作用すると報告されている[5)]。ヒトの老化を反映するモデル動物であるが、ヒトとの違いはあまりにも短命すぎるためか、がんが見られないことである。

人参養栄湯は既報[2,3)]のごとく、クロトー欠損マウスの老化病態を改善し、30%近い寿命延長効果が認められた(**図1B**)。人参養栄湯はサルコペニアを軽減し、骨密度の低下を改善した。人参養栄湯は消化管の幹細胞を増加させ、絨毛構造の異常を軽減した。また肺気腫(肺胞腔の拡大)や小脳の萎縮(原因不明)を改善し、プルキンエ細胞の増加傾向を示した。人参養栄湯は心重量の増加を抑制し、一方精巣萎縮を軽減し、その重量を増加させた。また、胸腺や二次リンパ組織の老化に伴う萎縮を改善し、T細胞、NK細胞、B細胞を増加させ免疫機能を強化した(**図2：次頁参照**)。これら多くの臓器・組織への人参養栄湯の作用は、幹細胞の増加やテロメア短縮の有意の抑制などからも、若返り効果であることが推測された[2,3)]。

人参養栄湯の効果は、混餌量として1%、3%、5%の用量で検討したが、3%が最も強い効果を発現する可能性が考えられた(**図1B**)。高用量の人参養栄湯投与は摂食量をやや低下させたため、これがベルシェイプの用量反応性であるかどうかは、なお検討が必要である。

クロトー欠損マウスにおける補剤の効果比較成績

十全大補湯、補中益気湯、人参養栄湯は、がん緩和医療・支持療法の領域をはじめ、臨床で汎用される補剤である。伝統的には、十全大補湯は「補気血」、補中益気湯は「補気」、人参養栄湯は「補気血」で多彩な心身の症状に使用されてきたと言える。これら補剤は、作用機構を中心とした現代医学的な解析が進みつつあり、今後は伝統的な使い方に加え、エビデンスのレベルから明らかにされてゆくものと期待される。

本研究結果では、クロトー欠損マウスの寿命を有意に延長したのは、人参養栄湯のみであった（**図1C**）。しかし、本研究はプレリミナリーであり、十全大補湯や補中益気湯に関しては、なお検討が必要である。ただこの解析結果は、人参養栄湯が江戸以前より、今でいうフレイル病態に長年使われてきた歴史を支持する成績であろう。

医聖と称され、足利将軍家や織田信長、豊臣秀吉らの治療を行った曲直瀬道三は、その著書「衆方規矩」に「一按ずるに気血虚して、諸症に変ずる者は、証を問わず、脈を論ぜず、但、此の湯を用いて諸症悉く退く、その効、甚だ多し一」と記載している。またその中で、数年来のフレイルと思われた症例に人参養栄湯を投与し、抜け落ちた睫毛や杖が必要であった病状が完全に回復した例が報告されている。江戸時代は煎じていたため、今の人参養栄湯の2〜3倍の量まで投与していたことであろう。

昭和期の漢方復権に尽力した矢数道明は、「漢方と漢薬」誌に「腫瘍の壊症、悪液質の傾向あるものに用ゆ」と述べているが、最強の補剤としての位置づけが伺われる[6,7]。矢数はまた、諸家による人参養栄湯の処方をまとめている。江戸時代の名医津田玄仙はその著書「療治経験筆記」に、①毛髪堕落（毛髪の脱落）、②顔色無沢（顔色に艶がない）、③忽々喜忘（集中力がなくなり健忘する）、④只淡不食（口がまずく味がせず食欲がない）、⑤心悸不眠（動悸がして眠れない）、⑥周身枯渋（全身の皮膚がかさつく）、⑦爪枯筋涸（爪が固くなって割れる・筋肉に潤いがなくて攣る）をその適応と記し[6,7]、人参養栄湯はエイジングも含めた多彩な症状に好んで用いられてきたようである。

コロナの時代の漢方補剤

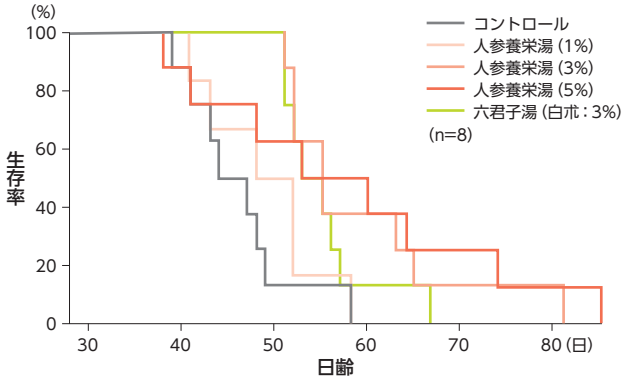
最近、日本東洋医学会より、COVID-19に対する漢方薬の臨床研究プランが発表された[8]。それによると、漢方薬投与の実態調査のみならず、COVID-19感染者への治療効果およびCOVID-19に対する健常者の予防効果の解明を目的とした前向き研究である。予防効果および治療効果は、T細胞を中心とする免疫活性化による発症および重症化の予防と、サイトカインストームの抑制による臓器障害の軽減・死亡率の低下であると思われる。中国では、中医薬が早期のウイルス陰性化と重症者の死亡率低下に有用であるとされてきたが、安全性と有効性のエビデンスが不

図1　補剤　十全大補湯・補中益気湯・人参養栄湯のクロトー欠損マウスにおける寿命延長効果

A クロトー欠損マウス
（大きな野生型マウスに対し、半分ほどの大きさを示す病的老化促進マウス）

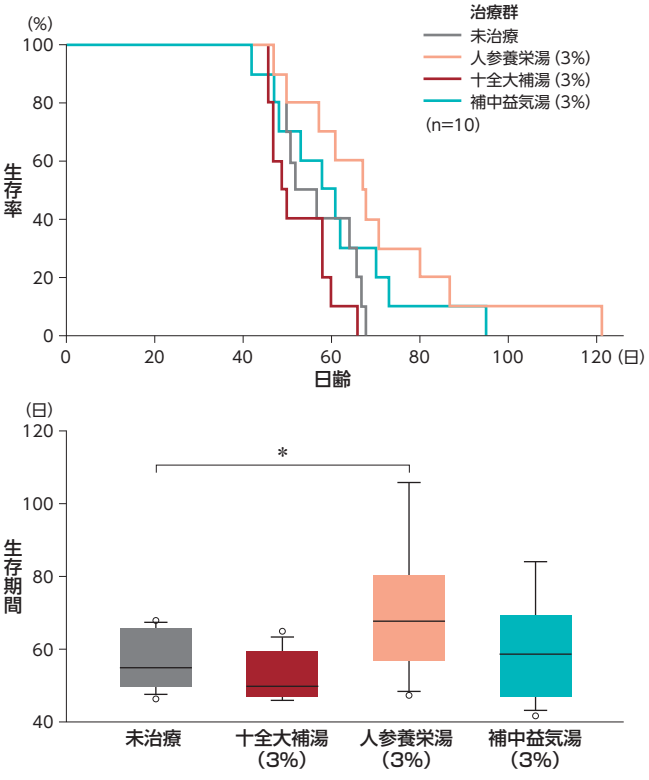
B 人参養栄湯の寿命延長効果

クロトー欠損マウスは極めて脆弱で、実験環境に十分に配慮しながら、ストレスを与えないために混餌として漢方薬を投与した。1、3、5%は餌に混合した人参養栄湯の量を示す。六君子湯（白朮）も寿命延長効果が認められた。



C 十全大補湯・補中益気湯・人参養栄湯の寿命延長効果の比較

人参養栄湯の用量反応効果の解析から、補剤の比較は最も効果の強い3%の混餌量を用いて行った。人参養栄湯は有意な寿命延長効果をもたらしたが、十全大補湯にはその作用は認められなかった。補中益気湯は寿命延長傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。

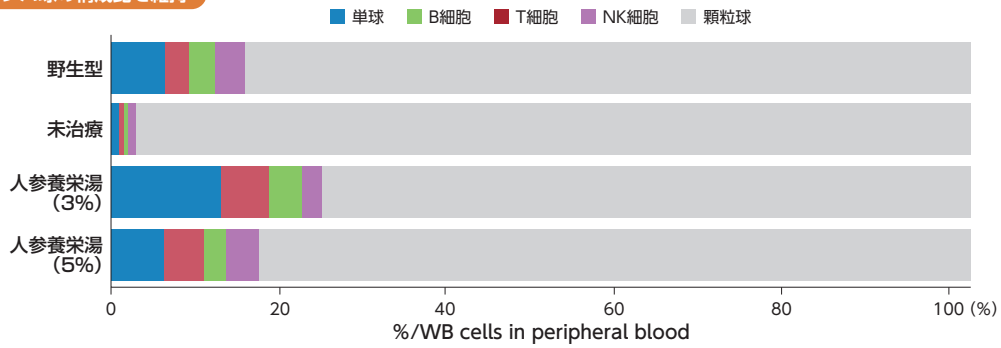


*：p<0.05、Logrank-test

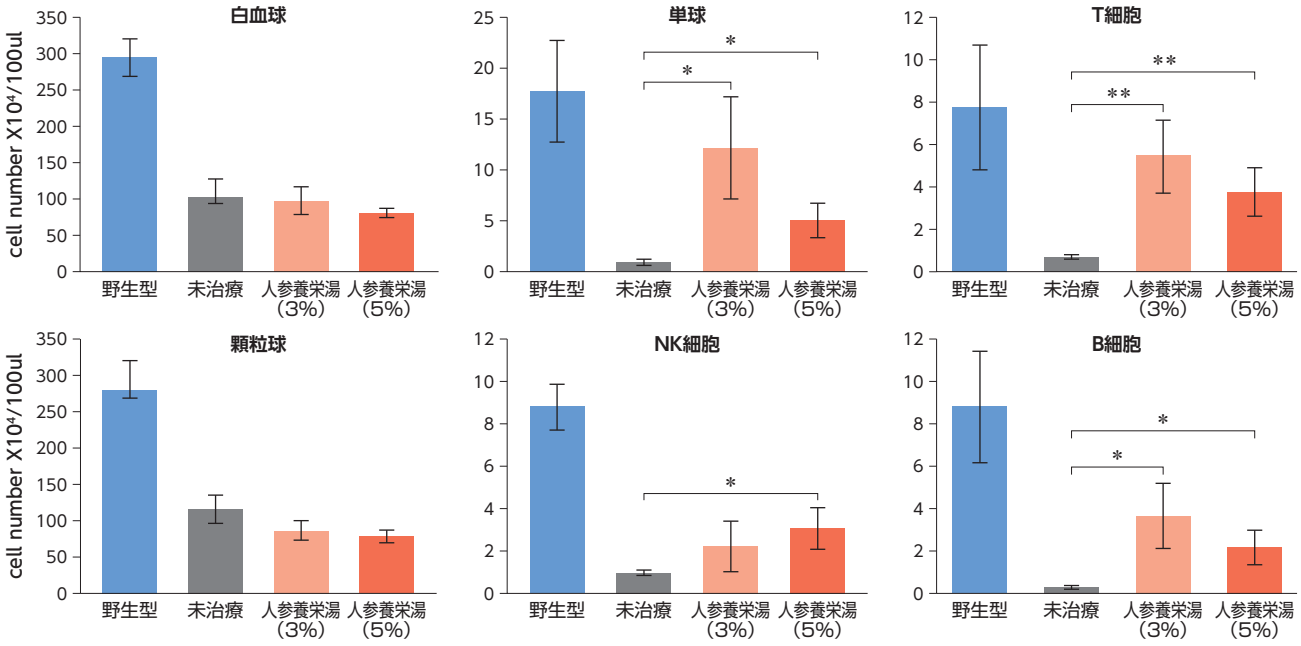
図 2　人参養栄湯による免疫強化：クロトー欠損マウス

人参養栄湯はクロトー欠損マウスの単球やリンパ球（T・B・NK細胞）を増加させ、胸腺や脾臓など二次リンパ組織の萎縮を軽減した。

単球およびリンパ球の構成比を維持

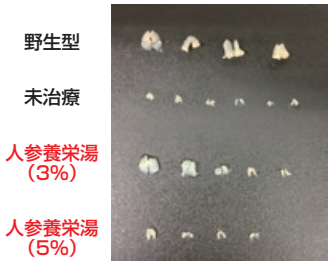


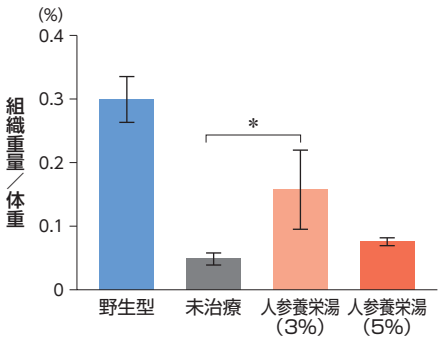
白血球



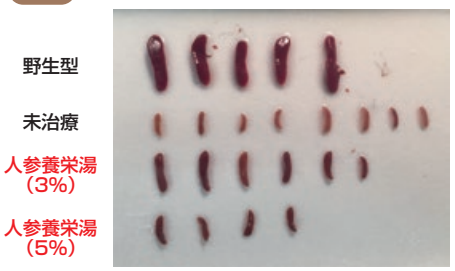
胸腺・脾臓の萎縮を軽減

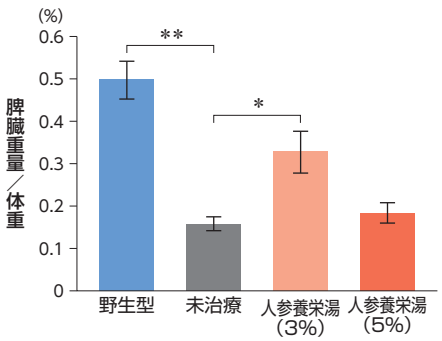
胸腺





脾臓





野生型 n=5、未治療 n=8、
人参養栄湯（3%）n=6
人参養栄湯（5%）n=4

mean±SE
student's t-test
＊：p<0.05、＊＊：p<0.01

足しているとの指摘がなされている[9]。

われわれの免疫能は20歳前後をピークにして、還暦を迎えると20%にまで低下するとも言われている[10]。それとともに、疾患がミラーイメージ的に増加する。リンパ球も緩やかに減少し、ここにCOVID-19のリスク因子が生ずるのであろう。人参養栄湯投与により、クロトー欠損マウスの著減したリンパ球は回復し、T細胞、B細胞、NK細胞の有意な増加が認められた(**図2**)。加齢に伴う胸腺や脾臓の萎縮も軽減し、免疫能の強化が強く示唆された。今後クロトー欠損マウスにおいて、感染症を含めた病理解剖学的検討を行う予定であるが、COVID-19の臨床研究における人参養栄湯の評価が待たれるところである。

終わりに

COVID-19の重症化の予知因子は、リンパ球数の低下とCRP(IL-6)の増加であり、T細胞が多いことは予後の良い兆候とされる。若い人達に不顕性感染・軽症例が多いことも、初期の免疫応答が奏効するからであろう。老化に伴う免疫機能低下、感染症の合併はよく知られているが、近年T細胞機能低下による炎症・老化の促進が、インフラムエイジングとして知られるようになった[11]。T細胞の老化・炎症が個体の老化をも促進するわけである。Geroprotectorの標的には、心血管疾患、2型糖尿病、動脈硬化、肺線維症、肝硬変、腎硬化症、骨関節炎、サルコペニア、悪液質など多くの疾患に加え、感染症もその範疇に入ることであろう。ヒトにおいても、西欧薬(成長ホルモンGH・DHEA・メトフォルミン)投与による生物年齢や免疫の若返り効果も報告されるに至った[12]。

ごく最近Science誌から、WHOはICD分類に老化・老化関連疾患をもっと系統的に入れ込むべきである、との提言がなされた[13]。老化は調節しうるも正常なプロセスと考えたガレンから、老化そのものを疾患と捉えたギリシャ医学に戻るかのような動きである。これも超高齢社会の時代の流れであろう。人参養栄湯研究は、その先鞭をつけて行いたいものである。

【参考文献】

1) McHugh D and Gil J: Senescence and aging: Causes, consequences, and therapeutic avenues.J Cell Biol doi:10.1083/jcb.201708092 2018
2) 高橋隆二 ほか: 人参養栄湯のマウス生存期間および老化表現型への影響. 心療内科学雑誌 22: 16-19, 2018
3) 乾 明夫 ほか: グレリン-神経ペプチドY空腹系と人参養栄湯-健康長寿に向けて. 自律神経 57: 1-7, 2020
4) Servick K: Survivors' burden. Science 24 Apr 2020: 368(6489): 359 DOI: 10.1126/science. 368. 6489. 359
5) Arking DE et al.: Association of human aging with a functional variant of klotho. Proc Natl Acad Sci USA. 2002 Jan 22; 99(2): 856-61. doi: 10.1073/pnas.022484299. Epub 2002 Jan 15. PMID: 11792841; PMCID: PMC117395.
6) 漢方後世要方解説: 矢数道明著(医道の日本社)
7) 平馬直樹、入江祥史: 人参養栄湯の基本的な考え方とフレイルへの臨床応用. phil漢方 67: 3-8, 2017
8) 日本東洋医学会　厚生労働記者会見　2020年10月7日(水)
9) Cyranoski D: Nature NEWS 06 May 2020 China is promoting coronavirus treatments based on unproven traditional medicines Scientists say rigorous trial data are needed to show that remedies are safe and effective.
10) 廣川勝昱: 病気に強くなる免疫力アップの生活術-100歳まで生きる人の免疫力はどう違うのか- 家の光協会, 2008
11) Bossche JV: A brake on inflammaging. Science Transl Med 27 May 2020: Vol. 12, Issue 545, eabb7104 DOI: 10.1126/scitranslmed.abb7104
12) Abbott A: First hint that body's 'biological age' can be reversed. Nature NEWS 05 September 2019
13) Calimport RG: Policy Forum Aging To help aging populations, classify organismal senescence S. Science 01 Nov 2019: Vol. 366, Issue 6465, pp. 576-578 DOI: 10.1126/science. aay7319

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

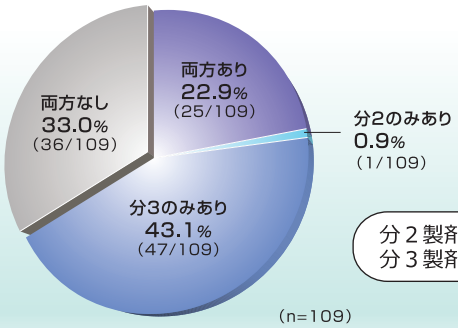
コンプライアンスを考えて―
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

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

医学と薬学 66(1):117-122_2011

■ 飲み忘れについて

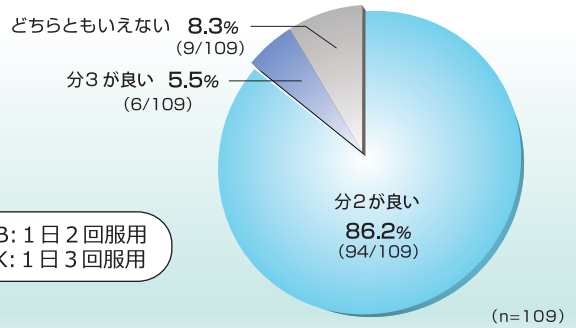
飲み忘れは分２製剤で少ない結果となりました。



分２製剤：KB：１日２回服用
分３製剤：EK：１日３回服用

■ 製剤に対する印象

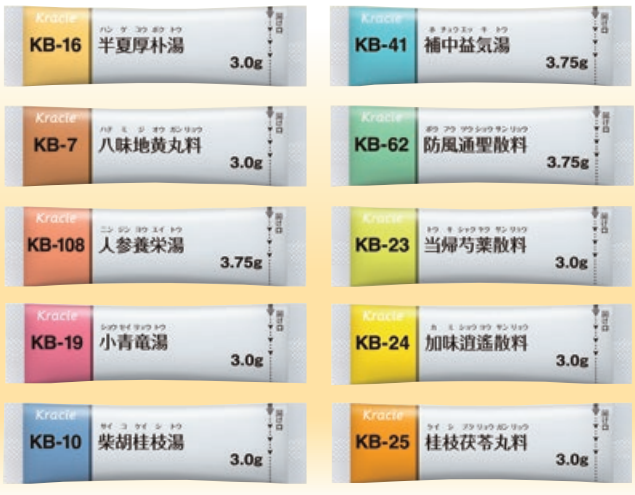
ライフスタイルにあう漢方製剤として、分２製剤のほうがより支持されました。



KB Stick

服薬コンプライアンスを高める１日２回服用タイプ

スリムな形で飲みやすい
スティックタイプの細粒剤



クラシエ 薬品株式会社　［資料請求先］〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

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

■各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

phil漢方
令和3年1月1日発行 No.82 編集・制作・発行／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／03(3230)3841

定価：1000円（税込）©2021 MEDICAL PUBLISHER Inc. Printed in Japan. 本書の無断転載・複写・複製を禁ず