phil漢方

Special Interview

体の外側と内側からアプローチすることで治療効果を高める

ー患者の治る力を高める漢方ー

漢方臨床レポート

- フレイルを有する認知症に人参養栄湯が有効だった2症例
- 不眠感を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討
- 手湿疹に対する十味敗毒湯の有効性の検討
  ー手荒れ指数を用いた評価ー

MEDICAL Publisher

ISSN 1347-6882

No.83

CONTENTS

▶ Special Interview

体の外側と内側からアプローチすることで治療効果を高める
ー患者の治る力を高める漢方ー … 3

医療法人社団素馨会 野本真由美スキンケアクリニック 総院長
野本真由美クリニック銀座 院長 野本 真由美

▶ 漢方臨床レポート

フレイルを有する認知症に人参養栄湯が有効だった2症例 … 10

医療法人 小内医院 小内　裕

不眠感を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討 … 12

医療法人財団額田記念会 額田記念病院 整形外科 漆原 信夫

手湿疹に対する十味敗毒湯の有効性の検討
ー手荒れ指数を用いた評価ー … 15

野村皮膚科医院 野村 有子

▶ 特別寄稿

COPDモデルマウス骨格筋合併症に対する人参養栄湯の効果 … 20

大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学
浅井 一久、宮本 篤志、門谷 英昭、川口 知哉

▶ BASIC RESEARCH

抗がん剤治療に伴う“がんロコモ”の発症に対する人参養栄湯の効果 … 23

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所
千葉 殖幹、竹本 梨紗、道原 成和、
韓　立坤、藤田 日奈、高橋 隆二

phil漢方
No. 83
(2021年4月発行) ISSN 1347-6882
株式会社
メディカルパブリッシャー
〒102-0073
東京都千代田区九段北1-8-3
カサイビル II

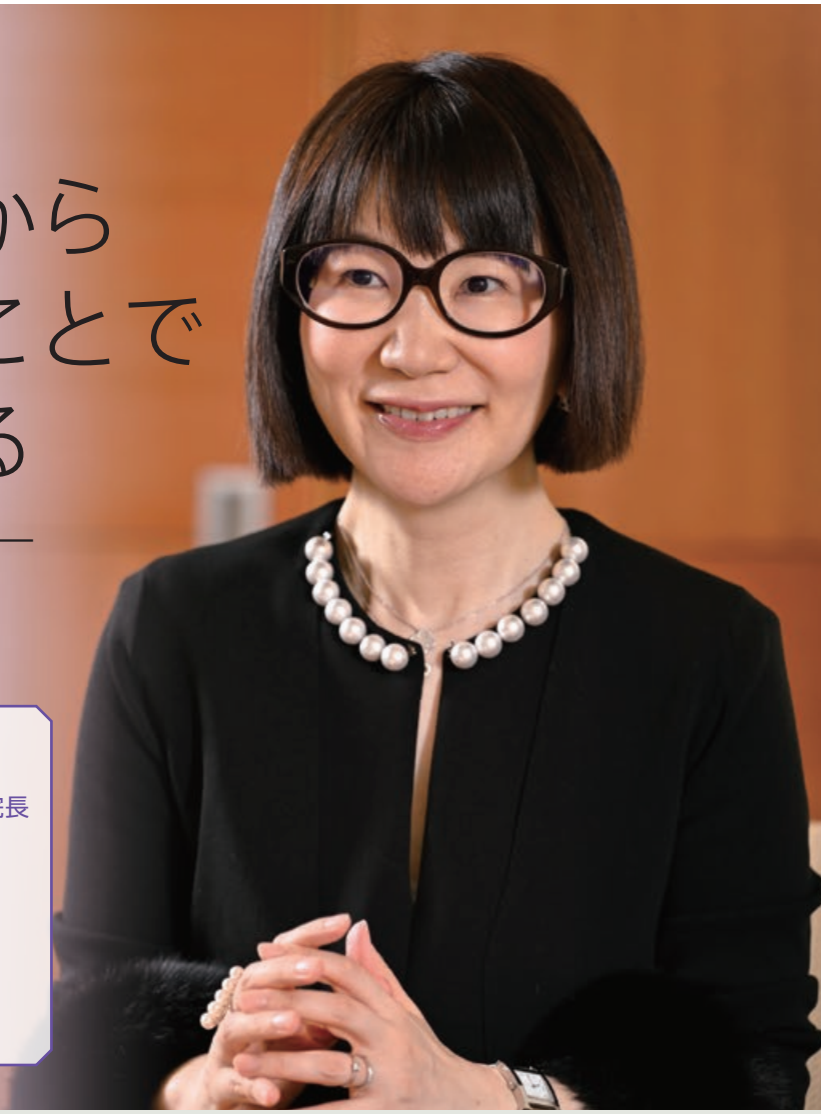
編集委員　川越 宏文
多久島 康司

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

体の外側と内側からアプローチすることで治療効果を高める

ー患者の治る力を高める漢方ー



プロフィール

野本 真由美 先生

医療法人社団素馨会 野本真由美スキンケアクリニック 総院長
野本真由美クリニック銀座 院長

1998年3月　信州大学医学部 卒業
1998年4月　新潟大学医学部付属病院 皮膚科 勤務
2006年4月　予防医学の勉強のため、米国留学
2007年6月　野本真由美スキンケアクリニック 開院
2018年6月　野本真由美クリニック銀座 開院

新型コロナウイルス(COVID-19)の感染拡大に伴い、マスクの着用は日常生活において新たな常識となっている。しかし、マスクを常時着用することによって、痤瘡の発症や悪化、肌荒れなど、さまざまな肌トラブルに悩む患者さんが増加している。

野本真由美スキンケアクリニック総院長、野本真由美クリニック銀座院長の野本真由美先生は、「医師が患者を治す」のではなく、「患者の治る力」を高める漢方を日常診療に取り入れることで、マスクの着用による肌トラブルを含め、患者さん個々に最適な医療を提供しておられる。

そこで、マスクによる肌トラブルの対策、痤瘡治療などに漢方をどのように応用するか、野本先生に解説していただいた。

Ⅰ マスクによる肌トラブルとその対策

ーマスクを着用することで肌にはどのような変化がありますか。

野本　新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の感染拡大がなかなか収まらない現在、マスクの着用はニューノーマルになっています。ところが、マスクの着用による肌トラブルを訴える患者さんが多くいらっしゃいます。

マスクを着用することで皮膚にどのような変化があるのかを検討した報告によると[1)]、マスクで覆われた部位では角層水分量、経皮水分蒸散量(TEWL)が上昇し、あたかも赤ちゃんのおむつの中と同じような状態にあることが示されました(図1：次頁参照)。しかも、皮膚バリア機能が低下することで炎症が惹起され、赤みスコアが上昇し、皮膚のpH値も上昇しました[1)]。

マスクの着用によって皮脂分泌量も増加します。しかも、マスクで覆われているエリアはもちろんのこと、マスクで覆われていないエリアでも同時に増加しているのです(図2：次頁参照)[1)]。皮膚温が1℃上昇すると皮脂分泌量が10%上昇

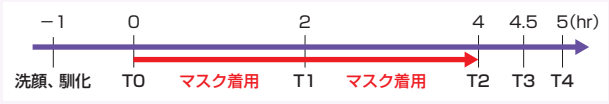
することがわかっていますから、マスクの着用による皮膚温の上昇によって、毛包脂腺系のトラブルが起こりやすい状態となっています。

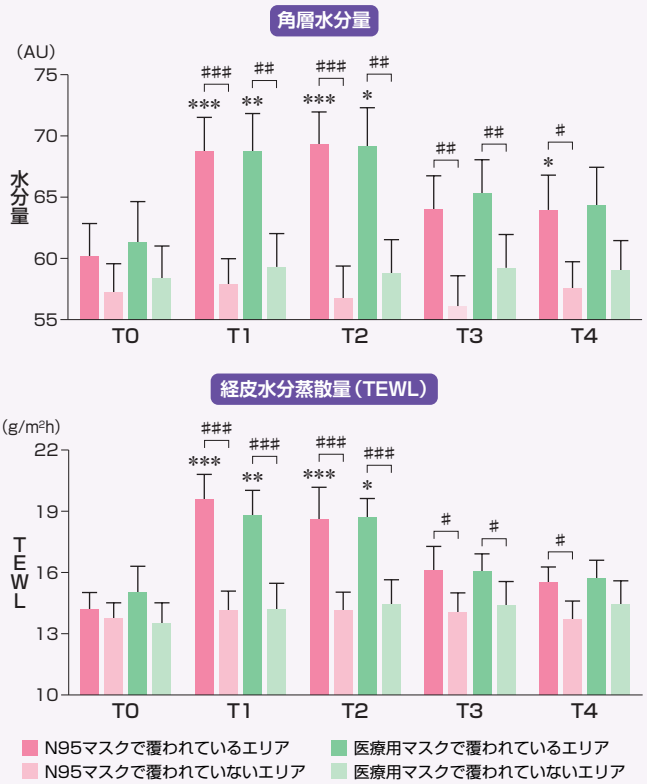
― マスクの着用は痤瘡を形成しやすい環境を作っているということですね。

野本　痤瘡の主な発症要因は毛穴の閉塞、皮脂の過剰分泌、アクネ菌の増殖です。皮脂の増加は痤瘡の悪化因子になるだけでなく、皮膚バリア機能が低下してしまい、皮膚炎が混じるような状態となるため、マスクの着用は皮膚炎と痤瘡を併発しやすい環境を作っています。

図1　N95マスクと医療用マスクの使用後の短期間の皮膚反応
―角層水分量・TEWL―

健康成人20名を対象としたランダム化クロスオーバー試験





ベースラインとの比較：＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、＊＊＊：p<0.001、ANOVA (Bonferroni補正)
覆われていないエリアとの比較：＃：p<0.05、＃＃：p<0.01、＃＃＃：p<0.001、Fisherの直接確率検定法

Wei Hua, et al.: Contact Dermatitis 83: 115-121, 2020 (改変)

― マスクが肌と擦れることも肌には良くないと思います。

野本　マスクによる摩擦も肌トラブルの原因となります。そのため、マスクを上下にずらさないこと、マスクを外す際は耳から外すことを習慣にしていただきます。

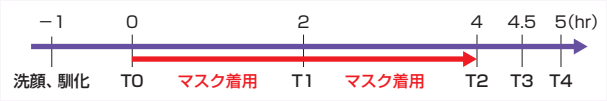
　また、不織布のマスクとの摩擦による肌荒れをきたすこともあります。そのような場合はインナーをつけることをお勧めしています。

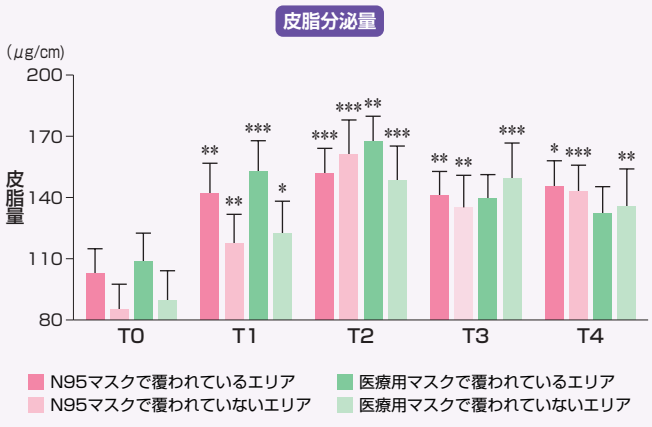
― 皮膚pH値の上昇は皮膚にどのような影響がありますか。

野本　痤瘡患者さんの皮膚のpHを調査した報告によると、痤瘡のない方の皮膚の平均pH値は5.09±0.39と弱酸性であるのに対し、痤瘡患者さんは6.35±1.30と有意に上昇していると報告されています[2]。皮膚pHが弱酸性であることは皮膚バリア機能の維持にもつながります。したがって、アルカリ石鹸よりもpHの低い石鹸のほうが痤瘡の発症予防に有用です[3]。皮膚表面のpHが低いと皮膚バリア機能の修復にも役立つだけでなく、角層の浸透が強化されるため、外用薬がより有効となります。

図2　N95マスクと医療用マスクの使用後の短期間の皮膚反応
―皮脂分泌量―

健康成人20名を対象としたランダム化クロスオーバー試験





ベースラインとの比較：＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、＊＊＊：p<0.001、Fisherの直接確率検定法

Wei Hua, et al.: Contact Dermatitis 83: 115-121, 2020 (改変)

II 漢方薬による痤瘡治療の考え方

― 一般的な痤瘡の治療について教えてください。

野本　痤瘡の治療について、日本皮膚科学会の『尋常性痤瘡治療ガイドライン2017』[4]では、急性炎症期には過酸化ベンゾイル(BPO)・アダパレン・抗菌外用薬を主軸とした外用治療、維持期にはBPO・アダパレンを主軸とした外用治療を推奨しています。しかし、BPOやアダパレンによる塗布部位の刺激感などの副作用が嫌がられてしまい、継続治療が難しいことがあります。実際に医療機関を受診された痤瘡患者さんの1/3が初診のみであったという残念な調査結果もあります。刺激感のない抗菌外用薬のみを使用するという選択肢もありますが、効果に対する患者さんの満足度は必ずしも高いとはいえず、耐性菌の懸念もあります。

私は初診時からBPOやアダパレンを使用しますが、患者さんには“何かあれば私が責任を持ちます。だから、必ず治療を続けてください”と言います。さらに漢方薬を併用することで、患者さんは効果を実感されるので再受診していただけます。

― ガイドラインでは、漢方薬はどのように位置づけられていますか。

野本　ガイドラインでは「CQ12：炎症性皮疹に漢方薬は有効か？」において、推奨度C1に荊芥連翹湯、清上防風湯と十味敗毒湯、推奨度C2に黄連解毒湯、温清飲、温経湯、桂枝茯苓丸が記載されています。

患者さんの中には“漢方薬は長く飲まないと効かない”と思っている方が多くいらっしゃいますが、そのようなことはありません。私は“3週間服用を続けても皮膚の状態に変化がなければ、服用を中止しても大丈夫です”とお話しています。

― 痤瘡の治療に漢方を組み入れる考え方を教えてください。

野本　痤瘡のような炎症性皮膚疾患の治療は、皮膚にできた傷を速やかに治すことが必要で、そのために標準治療を継続できるように、生体側の状態を整える目的で漢方薬を組み入れています。

― 生体側の状態を整えるためには食事指導も必要だと思います。

野本　生体側の状態を整えるためには、食事指導も重要です。単なる口頭指導では患者さんは聞き流してしまいますが、当院では遅延型フードアレルギー検査も組み入れており、その結果をお示しすることで確実な指導につなげています。特に、腸で抗体を持ちやすい成分にグルテンとカゼインがありますが、それらが皮膚の状態に影響を及ぼしていると判断した場合、それらの食物摂取を数週間控えていただき、その後は徐々に摂取を増やしていただきます。

慢性炎症性疾患に対しては、西洋医学的な治療が得意な“足す”ではなく、“引く”ことが必要であり、“巡らせる、捨てる”効果を有する漢方は痤瘡の治療に相性が良いと思います。

― 先生は原因が多岐にわたる痤瘡の悪化因子を5つに分類されていますが、その解説をお願いします。

野本　私は痤瘡の悪化因子を、①皮膚バリア機能の低下、②皮脂分泌の過剰、③性ホルモンバランスの乱れ、④消化管の不調、⑤ストレス過剰に分類して、それぞれに対応する漢方薬の選択を提唱しています。

①皮膚バリア機能の低下

皮膚バリア機能が低下している場合は、十味敗毒湯を使用

します。十味敗毒湯は、痤瘡だけでなく、湿疹や皮膚炎にも使用できますし、急性期から慢性期にも使用できるという特徴があります。保険診療下で使用できる漢方薬には148処方ありますが、一つの処方で患者さんに感動を届けたいというときに、複数のfactorで患者さんに喜んでいただける十味敗毒湯を選択します。私は十味敗毒湯を“美肌漢方No.1”と呼んでいます。

皮膚バリア機能が低下した皮膚にBPOのような刺激感の強い外用薬は使いにくいのですが、十味敗毒湯を併用投与することでBPOの刺激症状を軽減できる効果があります。

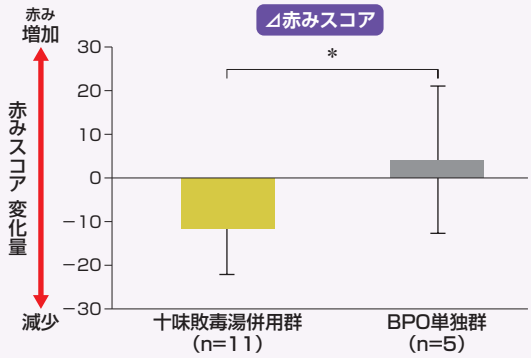
実際に、痤瘡に対する治療効果はBPO単独投与例と同等ですが、十味敗毒湯を併用することで顔の赤みスコアが有意に低下し(図3)、患者さんの治療満足度の向上にもつながったことを報告しています[5]。

この点について、マウスの背中にアダパレンを塗布したことで誘発される乾燥、紅斑、瘙痒感などの症状が軽減されたことが報告されていますし[6]、BPOの塗布により惹起された皮膚中IL-1αの増加を抑えることで紅斑を抑制したとの報告もあります[7]。

②皮脂分泌の過剰

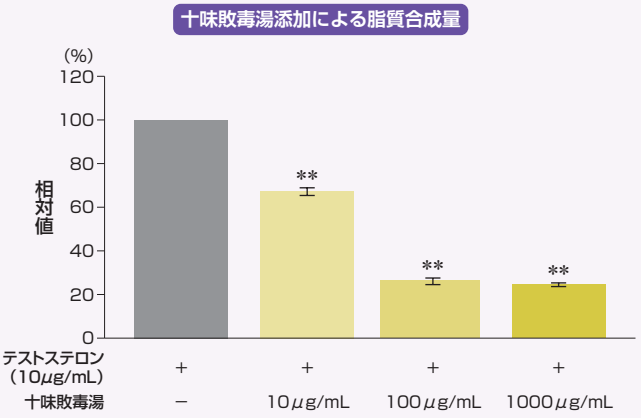
血中アンドロゲン高値が痤瘡を悪化させることが報告されています[8]。このため、アンドロゲンレベルを低下させ、皮脂の過剰分泌を抑制するためには、抗アンドロゲン作用を有する芍薬甘草湯や[9]、皮脂合成を抑制する作用を有する十味敗毒湯を使用します(図4)[10]。なお、芍薬甘草湯は低カリウム血症の副作用が懸念されるため、長期投与はお勧めできません。

図3　顔の赤みスコアの変化量

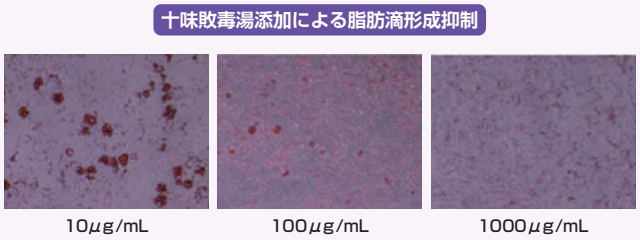


⊿赤みスコア=[投与後スコア]−[投与前スコア]
mean±SD、十味敗毒湯併用群 vs. BPO単独群、Student's *t*-test、*：p＜0.05
野本真由美: phil漢方 57: 18-21, 2015

図4　十味敗毒湯エキスは濃度依存的に皮脂合成を抑制した



n=3、mean±SE、**: p<0.01 (vs 十味敗毒湯エキス無添加)、Student's *t*-test



十味敗毒湯エキスは濃度依存的に皮脂合成を抑制しており、10μg/mL、100μg/mLおよび1000μg/mLの添加で有意な皮脂合成作用を示した。

篠原健志 ほか: 医学と薬学 73: 579-583, 2016

③性ホルモンバランスの乱れ

痤瘡は“ホルモン病”でもあり、当院の調査では女性の痤瘡患者さんの約8割が月経前に悪化するという訴えがありました。このように月経前に痤瘡が悪化する場合には桂枝茯苓丸などの駆瘀血剤を用います。

症例(図5)のように浅黒く赤みが少し紫がかった方、月経困難症、便秘がひどい、抗生物質が効かないときにも駆瘀血剤は奏効します。

④消化管の不調

皮膚と胃腸は密接に関係する臓器で、“胃腸は母、皮膚は子”の関係にあります。もし痤瘡が治りにくい場合は胃腸機能に問題がないかを確認します。具体的には、「食べ過ぎ」「早食い」「遅い時間の食事」の3つです。このような原因で起こる消化管の不調が痤瘡の原因であれば、六君子湯や半夏瀉心湯を用いながら食生活を是正していただきます。

図5 症例(10代女性) ー桂枝茯苓丸 1.5ヵ月服用ー

野本 真由美 先生 ご提供

図6 症例(40代女性) ー六君子湯 2週間服用ー

野本 真由美 先生 ご提供

症例(図6)は3歳ころから便秘が続き、現在も1～2回/週しか排便がありません。虚弱な体質で、大黄製剤は使用できないことから六君子湯を処方したところ、わずか2週間の服用で、患者さんには“初めて痤瘡がよくなった”と喜ばれました。

⑤ストレス過剰

ストレスが心身の不調を引き起こし、皮膚トラブルの原因となります。そこで、ストレスで悪化する痤瘡では、ストレスマネジメントの第一選択である柴胡剤を用いながら、さらに患者さんに寄り添うことで体の内側から治るようにお手伝いします。

柴胡剤の一つである柴苓湯は、嚢腫性痤瘡に有効であったという報告があります[11]。さらに柴苓湯は内因性ステロイド様作用があり、酒皶様皮膚炎の有効例も経験しています(図7)。

ー マスクによる痤瘡の治療例をご紹介ください。

野本　マスクによる痤瘡は病態が混じるために薬剤の選択に迷うこともあると思いますが、マスクを着用しているということは痤瘡ができやすい状態なので、治療の軸に十味敗毒湯を据えて、外用はスキンケアで整えます。

症例(図8：次頁参照)は10代の女性で、十味敗毒湯(錠剤)とクリンダマイシン＋BPO配合剤で2ヵ月間治療しました。この方は、マスクを着用すると顔がヒリヒリすると訴えていました。また、皮脂が取れるように洗顔の指導をしたところ、明らかな改善が得られ、肌質も改善しました。

図7 症例(50代女性) ー柴苓湯 3ヵ月服用ー

野本 真由美 先生 ご提供

このように、体の内側から治すということは、単に痤瘡が治るというだけではなく、肌質の改善も治療のゴールとして頑張っていただきます。

― 十味敗毒湯には桜皮配合の製剤と樸樕配合の製剤があります。

野本　十味敗毒湯のエキス製剤には桜皮が配合されている製剤と樸樕が配合されている製剤があります。いずれも樹皮を起源とする生薬であり強い抗酸化作用を有していますが、さらに桜皮は皮膚線維芽細胞からのエストロゲン産生誘導作用が報告されており[12]、皮膚炎の創傷治癒過程を早めている可能性もあります。

III 漢方薬による赤ら顔治療の考え方

― 先生は赤ら顔の治療にも漢方を用いられています。

野本　美容皮膚科には、顔の色調について「赤色」と「茶色」の悩みが多く寄せられますが、「赤色」の方が治療に難渋することが多くあります。私は、顔の赤みを5つに分類して、その治療法を提唱しています（図9）。顔の赤みには、尋常性痤瘡やアトピー性皮膚炎、酒皶など慢性炎症性疾患で西洋医学でも治療に難渋するケースが多くあります。

たとえば、従来は治療に難渋していたアトピー性皮膚炎の患者さんにデュピルマブを使用することがあるのですが、まず体幹や四肢の症状が改善します。治療を続けると、アトピー性皮膚炎のバイオマーカーは基準値以下になり病勢は下がるのですが、顔や首の赤みはとれにくいのです。しかし、このような赤みに対しては清熱剤が有効です。

また、乾燥で赤みが出るようなケースもあります。それは皮膚バリア機能が低下し、いろいろなものに過敏に反応して顔がどんどんと赤くなっていく、いつも皮膚がカサカサしていて皮脂が出ない、という状態です。アトピー性皮膚炎の患者さんに多いケースですが、そのような場合には血虚を改善

図8　マスクによる痤瘡の症例（10代女性）
―十味敗毒湯 2ヵ月服用―

野本 真由美 先生 ご提供

図9　顔の赤み 5分類

1. **熱感・炎症を改善する** ～清熱剤～
2. **微小循環障害・毛細血管拡張を改善する** ～駆瘀血剤～
3. **自律神経の乱れ（ストレス）を改善する** ～柴胡剤～
4. **乾燥肌を改善する** ～血虚の改善～
5. **脂性肌を改善する** ～内分泌バランスの改善～

野本 真由美 先生 ご提供

図10　酒皶の症例（40代女性）

野本 真由美 先生 ご提供

する十全大補湯や当帰芍薬散、四物湯などを用います。

微小循環障害・毛細血管拡張の改善には駆瘀血剤を用います。顔面の紅潮は清熱剤でもある程度は改善しますが、それでも改善しない場合は瘀血を疑います。顔面は血流が豊富ですが、血管が如実にわかる場所が瞼です。瞼を見ると瘀血かどうかがよくわかります。

脂性肌の改善には、内分泌バランスの改善を目的に皮脂分泌を抑制する芍薬甘草湯や十味敗毒湯を用います。

漢方薬の良い点は、体質を選ばずに短期間で赤みを減らすことができることです。たとえば、まずは清熱剤で短期間の治療をして、赤みがある程度収まってきたところで駆瘀血剤など、患者さんの体質に合った漢方処方を選択します。

症例(図10)は40代の酒皶の患者さんです。このような赤黒い状態を見たら、通常は駆瘀血剤を選択するところですが、顔が腫れているので、まずは本来の駆瘀血剤として桂枝茯苓丸に清熱剤の越婢加朮湯を2週間併用し、さらにその後はIPL(Intense Pulsed Light)治療と炎症を強力に抑えるVC30%クリームを併用しました。その結果、3ヵ月後には「人生が変わった」とご本人がおっしゃるほどの効果が見られました。この患者さんは、当院を受診するまでに13年間、他院皮膚科を受診されていろいろな外用薬を塗布していました。そこで、今まで使用していた外用薬の塗布をすべて止めていただき、まずは体の内側から炎症を取り除きました。

ー 漢方薬は通常量を使用されるのですか。

野本　たとえば、風邪をひいた時に葛根湯を1回に2包服用していただくことがあるように、1日量を2~3分割するのではなく、状態が悪い時には1回に2倍量を服用していただくこともあります。ただし、その服用方法は3週間程度までとしています。

漢方薬は長期間服用しないと効果がないと思われている方が多くいらっしゃいますが、特に皮膚科において、その通念は払拭する必要があります。真っ赤だった皮膚が短期間の治療できれいになると患者さんは感激されますし、医師もやりがいを感じます。

そのためには、皮膚の表面からだけのアプローチではなくて、体の内側からのアプローチが必要なのです。肌がきれいになると、患者さんから食事に関して積極的に質問されたりもしますし、結果として治療を積極的に継続していただけます。

Ⅳ 患者さんの治る力を高める漢方

ー 皮膚科における漢方治療の可能性についてコメントをお願いします。

野本　私がまだ医師としての経験が浅く、漢方も知らなかった頃は、“私が絶対に治すんだ”と頑張っていました。しかし、なかなか満足できる治療効果が得られないことも経験し、“こんなに頑張っているのになぜ、治らないのだろう”と思っていました。ところが、漢方医学を学ぶことによって、「医師が治療して病気を治す」のではない、漢方が「患者がみずから治る力を高めている」ことに気づきました。患者さんは私の師匠であり、患者さんが臨床医である私を成長させてくれているのです。

通常の皮膚科診療では治らない病気があった時もあきらめない、「木を見て森を見ず」ではなく、森も見るように視点を増やすことが必要です。しかも、世界的にもこのような医療を保険診療下でできるのは日本だけなのです。

患者さんの僅かな自己負担で喜んでいただけるような医療を提供できる手法を活用し、一人でも多くの患者さんの皮膚をきれいにして、幸せを感じていただきたいと願っています。

【参考文献】
1) Wei Hua, et al.: Short-term skin reactions following use of N95 respirators and medical masks. Contact Dermatitis 83: 115-121, 2020
2) Chaitra Prakash, et al.: Skin Surface pH in Acne Vulgaris: Insights from an Observational Study and Review of the Literature. J Clin Aesthet Dermatol 10: 33-39, 2017
3) Korting HC, et al.: The influence of the regular use of a soap or an acidic syndet bar on pre-acne. Infection 23: 89-93, 1995
4) 林 伸和 ほか: 尋常性痤瘡治療ガイドライン2017. 日皮会誌 127: 1261-1302, 2017
5) 野本真由美: 過酸化ベンゾイルと十味敗毒湯の併用投与による効果の検討. phil漢方 57: 18-21, 2015
6) 今村知代 ほか: アダパレンによる副作用症状に対する十味敗毒湯の改善効果. 医学と薬学 73: 1017-1024, 2016
7) 張群 ほか: ヘアレスマウスにおける過酸化ベンゾイル誘発皮膚紅斑に対する桜皮配合十味敗毒湯の抑制作用の機序. YAKUGAKU ZASSHI 140: 1471-1476, 2020
8) Goulden V, et al.: Post-adolescent acne: a review of clinical features. Br J Dermatol 136: 66-70, 1997
9) 相澤 浩 ほか: 女性座瘡患者の血中ホルモン動態: 芍薬甘草湯投与の影響. 皮膚 38: 37-41, 1996
10) 篠原健志 ほか: 十味敗毒湯および桜皮の皮脂合成に対する作用. 医学と薬学 73: 579-583, 2016
11) 黒川一郎: 柴苓湯が有効であった囊腫性痤瘡の2例. phil漢方 57: 24-25, 2015
12) 目片秀明 ほか: 桜エキスの老化皮膚に対する有用性. Fragrance J 34: 42-47, 2006

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

フレイルを有する認知症に人参養栄湯が有効だった2症例

医療法人 小内医院（山形県） 小内 裕

フレイルを呈する高齢の認知症患者が本邦で増加していることが、昨今の社会的問題にもなっている。人参養栄湯はフレイル、サルコペニアに対する有効性が示唆されているが、他の疾患・病態にも多面的な効果があるという報告も散見されている。当院でも人参養栄湯が有効であった症例を経験したので考察した。

Keywords フレイル、サルコペニア、左室駆出率が保たれた心不全（HFpEF）、倦怠感、息切れ、食欲不振

はじめに

本邦の平均寿命は他国と比べると高く、高齢者における身体活動の維持やQOL（生活の質）の低下が問題となっている[1]。特にサルコペニア（Sarcopenia）・フレイル（Frailty）に関する対応も重要な課題である。今回、認知症を有した高齢患者に対して、人参養栄湯を処方し、諸症状が改善した症例を経験したのでここに報告する。

症例1　80歳 女性

【現病歴】 従来からアルツハイマー型認知症のため当院通院加療中の患者であり、理学・検査所見では状態悪化は認められなかった。処方1ヵ月前から息切れ、全身倦怠感、食欲低下が出現し、以前は行なっていた散歩などの軽い運動もできなくなった。体重も6ヵ月前と比較して4kg減少しており、クラシエ人参養栄湯（7.5g/日、分2）の内服を開始した。

【既往歴】 僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全、心房細動、脂質異常症。

【使用薬剤】 ピタバスタチンカルシウム 2mg/日、アピキサバン 5mg/日、ガランタミン臭化水素酸塩 16mg/日。

【身体所見】 身長137cm、体重44kg、BMI 23.4。体温35.3℃、心拍数73/min、血圧124/74mmHg、意識清明。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節の腫脹や圧痛なし。心音駆出性雑音軽度あり。呼吸音清。腹部は平坦で軟。下肢の浮腫なし。神経学的所見は異常なし。

【検査所見】 血液・尿検査は**表1**を参照。心電図：心房細動。胸部X線写真：異常所見なし、CTR69%。握力：右10kg、左10kg。心エコー：左室駆出率55%、僧帽弁逆流II度、三尖弁逆流II度、両心房拡大、心嚢液少量貯留。長谷川式簡易知能評価スケール：25点。

【経　過】 病態としては、HFpEF（左室駆出率が保たれた心不全）が考えられた。人参養栄湯内服1ヵ月後、倦怠感は改善し、息切れも軽減した。さらには食欲も改善し、内服2ヵ月後には握力は右8.5kg、左10kg、長谷川式簡易知能評価スケール24点と著明な悪化はなかった。また体重は内服3ヵ月後に49.1kgと改善した。

症例2　93歳 男性

【現病歴】 かかりつけ医院閉院のため、92歳から当院通院加療している。高度難聴のため長谷川式簡易知能評価スケールの評価は困難であった。また、立体図形描写は稚拙であり、認知症と診断した。食欲低下、昼夜逆転、不眠、不安が徐々に出現したためクラシエ人参養栄湯（7.5 g/日、分2）の内服を開始した。

【既往歴】 不眠症、高血圧症、感音性難聴、前立腺肥大、両側肩関節周囲炎、肺癌術後（再発無し）、大腸腺腫。

【使用薬剤】 アムロジピンベシル酸塩 2.5mg/日、スボレキサント 20mg/日。

【身体所見】 身長147cm、体重49.8kg、BMI 23.0。心拍数73/min、血圧113/64mmHg、意識清明。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。頸部リンパ節の腫脹や圧痛

表1　症例1 血液・尿検査所見

血液所見			
白血球	6,400/μL	Cr	0.71mg/dL
赤血球	471万/mL	AST	25IU/L
Hb	14.9g/dL	ALT	19IU/L
血小板	20.7万/μL	γ-GTP	39IU/L
随時血糖値	115mg/dL	HDL-Cho	55mg/dL
HbA1c	5.8%	LDL-Cho	85mg/dL
TP	6.9g/dL	TG	104mg/dL
尿所見			
pH	5	尿糖	−
ウロビリノーゲン	±	尿潜血	−
ケトン体	−	尿タンパク	2+

なし。心雑音なし。呼吸音清。腹部は平坦で軟。下肢の浮腫なし。神経学的所見は異常なし。杖歩行可能。

【検査所見】 血液・尿検査所見は**表2**を参照。心電図：心室性期外収縮あり。胸部X線写真：異常所見なし、CTR51%。

【経　過】 人参養栄湯内服1ヵ月後、食欲が増えた。内服7ヵ月後、杖なしで独歩が可能となった。内服9ヵ月後、体重も50kgとほとんど変化なく、昼夜逆転、不眠、不安の悪化は認められなかった。

考　察

認知症患者ではサルコペニア・フレイルが著明な症例が多く、しばしば実臨床での対応に苦慮することがある[2]。時には、オーラルフレイル[3]が進み、摂食機能・意欲の低下による栄養不足が問題となっている。本2症例でも、食欲低下を呈しているが、人参養栄湯のドパミンD_2受容体を介した作用[4]やグレリン応答性・非応答性のNPYニューロンの活性化作用[5]により症状が改善された可能性がある。また、人参はAMPK活性化を促進[6]、陳皮はグレリン産生を促進[7]、五味子は骨格筋のPGC-1α発現を誘導[8]することで筋肉内のミトコンドリアを活性化させ、エネルギー産生効率を向上させることが知られている。症例1ではこれらの生薬の効果により倦怠感の改善がみられ、体重も改善している。症例2では杖なしでの歩行が可能となる程度の体力増進や筋力改善がみられ、内服開始前と比較して、体重の変化がほとんどなかった。

表3のフレイルの診断基準を照らし合わせると、本2症例では体重減少、筋力低下、疲労感、身体活動の項目（歩行速度は未測定）でフレイルの基準を満たしている。フレイルと関係深いHFpEF[9]も併発しており、息切れや倦怠感も生じていたが、五味子による肺静脈圧の上昇、人参の呼吸仕事量の軽減の効果による症状緩和の可能性も考えられた[10]。

高齢者では漢方に含まれる甘草によって偽性アルドステロン症のリスクが高まることが知られており[11]、血圧上昇、浮腫、低カリウム血症が生じやすく、心不全悪化の原因になりうる。人参養栄湯には他の漢方薬に比較して甘草の含有量は少ないが[12]、適切な診察ならびに定期的な血液検査等を怠らないように注意するべきである。

表2　症例2 血液・尿検査所見

血液所見			
白血球	5,800/μL	Cr	1.15mg/dL
赤血球	505万/mL	AST	23IU/L
Hb	12.1g/dL	ALT	17IU/L
血小板	16.8万/μL	γ-GTP	10IU/L
随時血糖値	83mg/dL	HDL-Cho	72mg/dL
HbA1c	5.4%	LDL-Cho	77mg/dL
TP	6.9g/dL	TG	157mg/dL
尿所見			
pH	5	尿糖	−
ウロビリノーゲン	1+	尿潜血	−
ケトン体	−	尿タンパク	±

表3　フレイルの診断所見（J-CHS基準）

項　目	評価基準
体重減少	6ヵ月で2〜3 kg以上の体重減少
筋力低下	握力：男性<26 kg、女性<18 kg
疲労感	ここ2週間、わけもなく疲れたように感じる
歩行速度	通常歩行速度<1.0 m/秒
身体活動	①軽い運動・体操をしていますか？ ②定期的な運動・スポーツをしていますか？ 上記の2つのいずれも「していない」と回答

＜該当項目＞
0項目：健常（ロバスト）、1-2項目：プレフレイル、3項目以上：フレイル

結　語

人参養栄湯によってフレイルや息切れなどの心機能の改善が示唆された症例を経験した。しかし、人参養栄湯における諸症状・病態の効果に対する研究は未だ少ない。今後の研究においても、フレイル、サルコペニアだけでなく、食欲増進、認知機能や心機能改善に関与する新しい知見が期待されている。

〔参考文献〕

1) 長寿医療研究開発費事業（27-23）：要介護高齢者，フレイル高齢者，認知症高齢者に対する栄養療法，運動療法，薬物療法に関するガイドライン作成に向けた調査研究班編集：フレイル診療ガイド2018年版，ライフ・サイエンス，東京，2018
2) 神崎恒一：【フレイルとその予防対策】高齢者疾患診療におけるフレイルの意義 認知症診療におけるフレイルの意義．診断と治療108：379-383，2020
3) 岩崎正則：口腔保健と栄養－これまでのエビデンスと今後の展望－．日本健康教育学会誌 28：118-125，2020
4) 山田ちひろ ほか：人参養栄湯はドパミンD_2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 in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75：58-61，2019
6) Park. MW, et al.：20（S）-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. Bio Pharm Bull 31：748-751，2008
7) 武田宏司：六君子湯は5-HT2受容体拮抗作用によりアシルグレリン分泌を増加させ，シスプラチンによる食欲不振を改善する．産婦人科漢方研究のあゆみ 25：19-26，2008
8) Kim YJ, et al.：Omiji fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1α expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17：28-35，2014
9) 飯塚祐子 ほか：高齢心不全患者のStage分類によるフレイルおよび栄養状態についての検討．日本病態栄養学会誌 23：143-149，2020
10) 板倉英俊 ほか：循環器疾患の治療における漢方治療の可能性－心不全に対する漢方治療－．phil漢方 58：3-8，2016
11) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 偽性アルドステロン症，2006．
12) 萬谷直樹，ほか：甘草の使用量と偽性アルドステロン症の頻度に関する文献的調査．日東医誌 66：197-202，2015

不眠感を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討

医療法人財団額田記念会 額田記念病院 整形外科（神奈川県） 漆原 信夫

人参養栄湯は、疲労倦怠、食欲不振、体力低下などの効能・効果を有し、気力・体力の低下した状態に用いられることから高齢者に使用されることの多い漢方薬である。前報では整形外科外来を受診し、痛み以外に疲労倦怠や食欲不振を訴える患者に対する人参養栄湯の有用性について検討した結果を報告したが、疲労倦怠、食欲不振に加えさらに不眠感を訴えた患者に対する有用性を検討したのでその結果を報告し、整形外科外来を受診する患者における不眠感の改善の意義についても考察した。

Keywords 人参養栄湯、高齢者、アテネ不眠尺度

はじめに

整形外科外来受診者の大半は高齢者であり、その受診理由のほとんどが痛みであるが、なかには、疲労倦怠、食欲不振、不眠感をも訴える患者が存在する。人参養栄湯は、疲労倦怠、食欲不振、体力低下などの効能・効果を有しており、気力・体力の低下した状態に用いられることから、高齢者に用いられることも多い漢方薬である。前回は疲労倦怠や食欲不振を訴えた症例に対する人参養栄湯の有用性を報告した[1)]。今回は、前回の症例にさらに症例を追加して整形外科外来受診者の不眠感に対する効果も追加検討し、有意な改善が認められたので、症例提示も含めて報告する。

対象と方法

当院を受診し、痛み以外に疲労倦怠、食欲不振、不眠感を訴えた患者のうち、本調査への参加に同意を得られた26例（男性：4例、女性：22例、平均年齢：79.8歳（53～91歳））を対象とした。対象患者にクラシエ人参養栄湯エキス細粒（KB-108、7.5g/日・分2 以下人参養栄湯）を投与し、疲労倦怠と食欲不振はVAS（Visual Analogue Scale）を、不眠の程度はアテネ不眠尺度を用いて調査した。

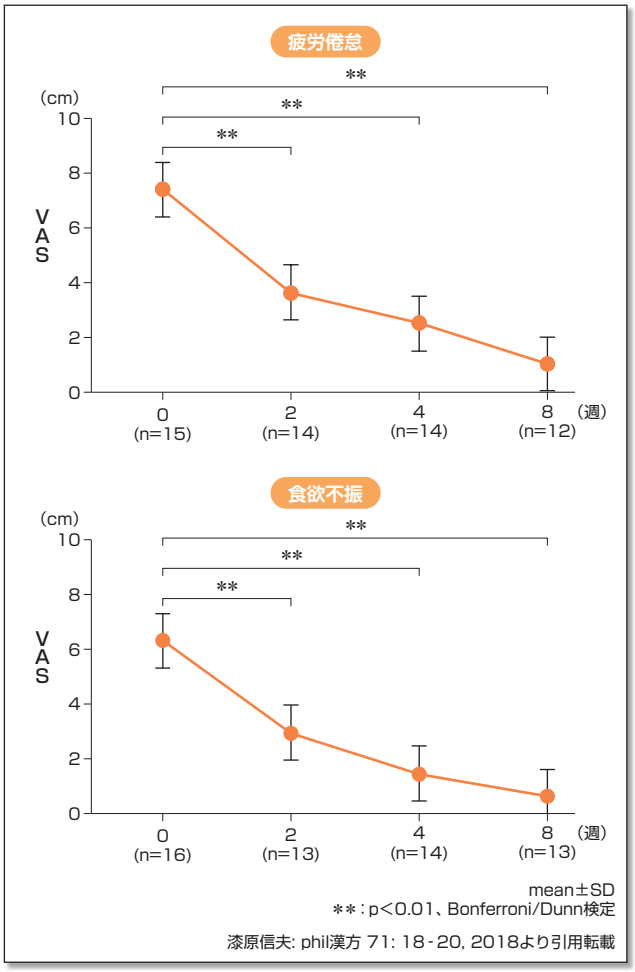
このアテネ不眠尺度は、不眠の程度の判定に用いられる質問票であり、8の質問から構成されている。各質問は、程度により4段階に分別されており、リスクなしが0点で、リスクが増すごとに1点を加点する。今回は、各項目について、本剤投与前、投与4週後、8週後に調査した。

結　果

疲労倦怠と食欲不振（図1）

疲労倦怠ならびに食欲不振のVASは、投与前後、2週後、4週後、8週後に有意な改善が認められた。

図1　人参養栄湯投与後の疲労倦怠、食欲不振の推移



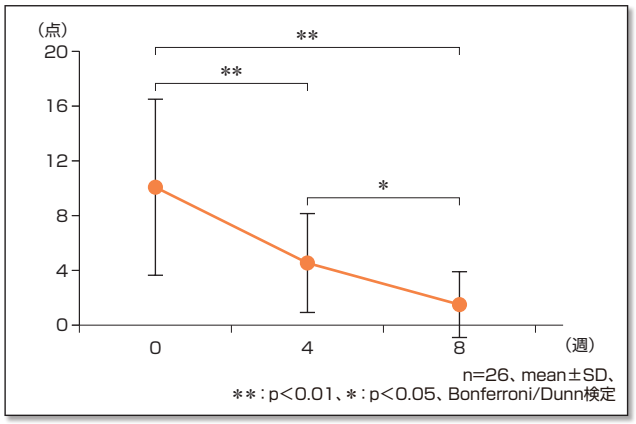
漆原信夫: phil漢方 71: 18-20, 2018より引用転載

アテネ不眠尺度（図2）

不眠尺度の平均スコアは投与前で10.08±6.43点、投与4週後で4.54±3.61点、投与8週後で1.50±2.40点であった。

アテネ不眠尺度は、投与前と比較し投与4週後、8週後で有意に低下していた（$p<0.01$）。さらに、投与4週後と投与8週後で比較しても投与8週後では有意に低下していた（$p<0.05$）。

図2　アテネ不眠尺度の推移



代表症例を提示する。

症例1　76歳 女性

【主　訴】　右膝蓋大腿関節症に伴う右膝関節痛ならびに右膝不安感、疲労感、不眠感、口内炎

【経　過】　X年8月初診。アテネ不眠尺度は16点であった。右膝関節症状に対しては、理学療法による治療を開始し、疲労感ならびに不眠感の改善を目的として、人参養栄湯を処方した。4週後の再診時、右膝の不安感は残存したものの、右膝関節痛は軽減していた。さらに、疲労感も軽減し、アテネ不眠尺度は8点まで改善し、特に入眠の項目では2点改善していた。8週後の再診時、右膝の不安感は残存していたものの右膝関節痛は消失していた。また、疲労感も消失し、アテネ不眠尺度は0点まで改善していた。なお、本人の話では、「人参養栄湯を服用するようになってから口内炎にかかりにくくなり、なったとしても軽度であり、すぐ改善する。」とのことであった。

症例2　73歳 女性

【主　訴】　骨粗鬆症、腰痛、疲労感、不眠感

【経　過】　X年6月初診。アテネ不眠尺度は16点であった。骨粗鬆症に対しては、薬物療法を開始し、疲労感ならびに不眠感の改善を目的として、人参養栄湯を処方した。4週後の再診時、腰痛は残存していたものの、疲労感は軽減していた。アテネ不眠尺度も5点まで改善し、特に入眠、中途覚醒、早朝覚醒の項目では2点改善していた。8週後の再診時、腰痛は軽減していた。疲労感は消失し、アテネ不眠尺度も1点まで改善していた。なお、残存する1点は日中の眠気であった。

症例3　85歳 男性

【主　訴】　腰部脊柱管狭窄症、右下肢痛、疲労感、不眠感

【経　過】　X年6月初診。アテネ不眠尺度は12点であった。腰部脊柱管狭窄症に対しては、薬物療法ならびに理学療法を開始し、右下肢痛、疲労感、不眠感の改善を目的として、人参養栄湯を処方した。4週後の再診時、右下肢痛ならびに疲労感は軽減していた。アテネ不眠尺度は2点まで改善し、特に中途覚醒、早朝覚醒の項目では2点改善していた。8週後の再診時、右下肢痛ならびに疲労感は消失し、アテネ不眠尺度も0点まで改善していた。

考　察

アテネ不眠尺度では、6点以上を不眠と定義している。その定義を満たしている症例は19例であり、他の7例は6点未満であったが、整形外科外来受診者の不眠感に関する調査であったため全例調査対象とした。

加藤らは[2]、COPD例に補中益気湯、十全大補湯、人参養栄湯を投与し、咳と痰、不眠は人参養栄湯によってのみ改善したと報告し、人参養栄湯が痰や咳などの呼吸器症状、さらには不眠に有効なのは、陳皮、五味子、遠志、白朮などの呼吸器症状や精神症状を改善する生薬を含んでいることが可能性として考えられると述べている。

人参には抗うつ作用および抗疲労作用があり[3,4]、睡眠作用は弱いものの、滋養不足により体力が低下したために疲れて寝つきが悪くなった症例に、人参養栄湯を用いることがあり[5]、代表3症例にみられたごとく、つらい疲労感が軽減したため、日中の活動が活発となり、心地よい疲労感を抱えて眠りにつくことで不眠感の解消につながったものと思われる。

人参養栄湯の生薬の一つである陳皮には、ウンシュウミカン、マンダリンオレンジの両方の基原由来のものにおい

て、抗不安作用があることが示唆され、セロトニン神経系が関与するものと考えられている[6]。陳皮の不安焦燥感改善効果により、眠れないといった自覚症状が改善し、症例1、2の入眠障害が解消されたものと思われる。

また、遠志の睡眠延長作用[7,8]、鎮静作用[9]が症例2、3の中途覚醒、早朝覚醒の改善をもたらしたものと、また、白朮の抗うつ作用[10]が代表3症例の不眠感改善の一助になったものと考えられる。

さらに、五味子には、骨格筋のPGC-1αを介した疲労回復作用[11]が報告されており、症例1、2のごとく疲れて寝つきの悪い状態が改善されたことで不眠感の改善に寄与したものと考えられる。

竹本ら[12]は、神経障害性疼痛モデルの中でも臨床に近いモデル絞扼性神経損傷(chronic constriction injury：CCI)モデルを用いて、人参養栄湯の疼痛に対する有用性を検討し、人参養栄湯の反復投与により、誘発痛に対する有意な緩和、自発痛に対する緩和傾向が確認されたと報告している。さらに、その作用機序として、VEGF受容体シグナル抑制による神経障害性疼痛の軽減[13]、三七人参のサポニンによる血管VEGFの発現抑制の報告があり[14]、人参養栄湯には多くのサポニンが含まれていることから、人参養栄湯による疼痛緩和にはVEGFの発現抑制が寄与する可能性が示唆されたと述べている。また、陳皮には、ミエリン鞘修復作用があるのみならず[15,16]、セロトニン神経系への作用が示唆されており[17]、下降性疼痛抑制系を介した疼痛抑制の可能性も考えられる。症例3も神経障害性疼痛である下肢痛が改善されており、人参養栄湯により神経障害性疼痛が改善され、痛みに対する不安が改善されたことが不眠感改善の一助になったものと思われる。睡眠障害は疼痛のさらなる悪化を引き起こすという負の連鎖にもつながるため[19]、負のスパイラルを断ち切ることができたことも考えられる。

不眠に対する漢方薬として、イライラなどの精神症状による不眠に抑肝散や抑肝散加陳皮半夏、心身が疲れ弱っての不眠に酸棗仁湯、抑うつや不安からの不眠に加味帰脾湯、等が挙げられる。不眠が原因で疲労感が取れず、活動性が低下しているような高齢者にとって、夜間の不眠の改善がフレイルの改善につながるため、不眠治療は肝要である[18]。一方、整形外科受診者の大半が痛みを抱えており、痛みにより活動性の低下が危惧される。多彩な生薬を含み、多彩な作用を有する人参養栄湯が、整形外科外来受診者の活動性を改善し、不眠感の改善にも効果を発揮したものと考えられる。

まとめ

整形外科外来受診中の高齢者に対して、人参養栄湯を投与したところ、疲労の改善、痛みの改善に伴い、活動性が高まり、不眠感が改善された。

〔参考文献〕

1) 漆原信夫: 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する人参養栄湯の検討. phil漢方 71: 18-20, 2018
2) 加藤士郎 ほか: 慢性閉塞性肺疾患における3大参耆剤の臨床的有効性. 漢方医学 40: 172-176, 2016
3) 安達浩司 ほか: 高麗人参エキスの中枢興奮および抑制作用. 第8回日本補完代替医療学会学術集会抄録集: 86, 2005
4) 森元康夫 ほか: マウス疲労モデルにおけるキノリン酸の関与について－第2報 肉体運動負荷モデルでの検討－. 日本薬学会第129年会要旨集 4: 274, 2009
5) 三浦於菟: 睡眠障害. 治療 91: 1688-1690, 2009
6) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 －抗不安作用に関して－. phil漢方 46: 26-28, 2014
7) T. Nikaido, et al.: Inhibitors of Cyclic Adenosine Monophosphate Phosphodiesterase in Polygala tenuifolia. Chem Pharm. Bull 30: 2020-2024, 1982
8) Wang et al.: Pharmacological properties of galenical preparations (17) [1]:Active compounds in blood and bile of rats after oral administrations of extracts of Polygalae Radix. Journal of Traditional Medicinen 11: 44-49, 1994
9) 沈行良 ほか: 葯学学報. 29: 887, 1994
10) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
11) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1α expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17: 28-35, 2014
12) 竹本梨紗 ほか: 人参養栄湯の疼痛に対する有用性の検証. phil漢方 68: 24-25, 2018
13) Kiguchi N, et al.: Vascular endothelial growth factor signaling in injured nerves underlies peripheral sensitization in neuropathic painJ Neurochem 129: 169-178, 2014
14) Qiao Y, et al.: Panax notoginseng saponins inhibits atherosclerotic plaque angiogenesis by down-regulating vascular endothelial growth factor and nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase subunit 4 expression. Chin integ Med 21: 259-265, 2015
15) Sato N, et al.: Administration of chinpi, a component of the herbal medicine ninjin-youei-to, reverses age-induced demyelination. Evid Based Complement Alternat Med 2011. Doi:10. 1093/ecam/neq001
16) 工藤千秋 ほか: アルツハイマー病における漢方薬 人参養栄湯の作用機序 －「Aβオリゴマー仮説」から「ミエリン仮説」へ－ 新薬と臨牀 64: 1072-1083, 2015
17) Ito A, et al.: Molecules 18; 10014-10023, 2011
18) 七尾道子 ほか: 高齢者(フレイル)の不眠と漢方. Prog. Med. 38: 1077-1081, 2018
19) Imbe H, et al.: Stress-induced hyperalgesia: animal models and putative mechanisms. Frint Biosci 11: 2179- 2192, 2006

手湿疹に対する十味敗毒湯の有効性の検討

ー手荒れ指数を用いた評価ー

野村皮膚科医院（神奈川県）　野村 有子

慢性の経過をたどる手湿疹患者10例を対象に十味敗毒湯を投与し、手荒れ指数、痒み、QOL、外用薬処方量を評価した。手荒れ指数は、投与開始日から12週後まで経時的に有意な低下がみられた。手荒れ指数の改善度は、全例が12週後には2病期以上改善した著明改善と判定された。痒みとQOLの評価スコアにもそれぞれ投与後に改善が認められた。ステロイド外用薬の処方量は開始時に比べ減少した。手湿疹患者に対して十味敗毒湯の併用療法は有用な選択肢の一つになると考えた。

Keywords　手湿疹、手荒れ指数、痒み、DLQI、十味敗毒湯

はじめに

手湿疹、いわゆる手荒れは、主婦湿疹、進行性指掌角皮症とも言われ、外的刺激や接触アレルゲンにより手のかさつき、赤み、ひび割れなどが生じた状態で、進行すると痒みや痛みを伴い難治性となる。女性、接触皮膚炎やアトピー性皮膚炎患者、ウェットワークで発症率が高くなるとされている[1]。また最近では感染予防のため、頻回の手洗いや、アルコールによる手指消毒による手湿疹も増えている。

2018年に手湿疹診療ガイドライン[2]が策定され、治療アルゴニズムが示された。まず原因を特定し、その原因との接触を除外すること、そして症状に応じて保湿剤やステロイド外用薬などを用いる。しかし、原因が特定できない場合や、ステロイド外用薬に対して治療抵抗性を示す場合など、治療に苦慮することが多々ある。ステロイドの代わりにタクロリムスや、痒みには抗ヒスタミン薬が使われることもあるが、治療抵抗例に対する薬物療法の選択肢は少ないのが現状である。また、アトピー素因などの内因性因子が関与している例が多いことから、体質改善を促す治療も必要と考えられる。

十味敗毒湯は、江戸時代の外科医である華岡青洲の創方で、尋常性痤瘡、蕁麻疹、アトピー性皮膚炎などの皮膚疾患に幅広く用いられる処方である。清熱や止痒などの効能からさまざまな湿疹・皮膚炎にも応用されてきたが、手湿疹に対する有効性はこれまで検討されていない。そこで、手湿疹の治療薬として十味敗毒湯が有用な選択肢になると考え、慢性の経過をたどる手湿疹患者を対象にその有効性を検討した。

対象と方法

当院を2020年1月～12月の間に受診し、次の選択基準を満たす患者10例を対象とした：①慢性の経過をたどる手湿疹、②開始2週以内にステロイド、免疫抑制剤、漢方薬の内服をしていない。対象患者には、クラシエ十味敗毒湯エキス細粒6.0g/日（KB-6）もしくはクラシエ十味敗毒湯エキス錠18錠/日（EKT-6）を1日2回で12週間投与し、開始日、2週後、4週後、8週後、12週後に手荒れ指数、痒み、QOL、外用薬処方量を評価した。全ての対象患者に対し、インフォームドコンセントを実施した。

手荒れ指数：ユースキン製薬株式会社と筆者との共同研究にて考案した手荒れの評価尺度であり、皮むけ、かさつき、赤み、ひび割れ、水ぶくれの各症状を0～3点の4段階（**表1：次頁参照**）で評価し、その総点から重症度を判定する（0点：キレイな手、1～3点：初期、4～6点：注意期、7～9点：進行期、10～12点：重症期、13～15点：最重症期）。各病期の詳細については、参考文献3）を参照のこと。

痒み：Visual analogue scale（VAS）による評価を行った。想像できる最も強い痒みを100、全く痒くない状態を0として、患者が現在感じる痒みの程度を評価した。

QOL：Dermatology life quality index（DLQI）による評価を行った。DLQIは皮膚疾患に特化したQOLの評価指標であり、皮膚疾患の種類を問わず、日常臨床で簡便に用いることができる。高得点ほどQOLが良くない状態を表す（0～1点：生活に全く影響がない、2～5点：生活に軽度の影響がある、6～10点：生活に中等度の影響がある、11～20点：生活に大きな影響がある、21～30点：生活に非常に大きな影響がある）。

データは平均値±標準偏差として示した。統計解析は、EZR[4]を用いて手荒れ指数、VAS(痒み)、DLQIはpaired t-test、手荒れ指数(症状別)とDLQI(下位尺度)はWilcoxon signed-rank testにより解析した。有意水準0.05未満を統計的に有意であるとみなした。

結　果

対象患者の患者背景を**表2**に示す。性別は全例が女性で、平均年齢は43.0±16.9歳、平均罹病期間は10.3±9.8年であった。

表1　手荒れ指数(症状別スコア)

症状＼スコア	0点	1点	2点	3点
皮むけ	ない	少し皮むけがあるが、痛くない 爪のまわりにささくれがある	皮がむけて血がにじんで、少し痛い 皮むけと赤みが強い	赤く皮がむける、出血する じくじくし、ひりひり痛い
かさつき	ない	粉っぽい 指紋がみえにくい	粉がふいてひりひりする 指先の指紋がなく、赤くむけている	乾燥がひどくごわごわする じくじくしている
赤み	ない	少し赤い	赤みが強く、少しかゆみがある	赤く腫れてじくじくし、とてもかゆい
ひび割れ	ない	浅い溝がある 血は出ていない	割れて血がにじむ	割れて出血し、黄色い汁が出る
水ぶくれ	ない	たまにできるが自然に消える	小さな水ぶくれがあるがかゆくはない	水ぶくれができて痛かゆい じくじくする

表2　患者背景および治療後経過

症例番号	性別	年齢(歳)	罹病期間	合併症	十味敗毒湯の剤形	併用薬剤(内服)	併用薬剤(外用)			併用療法光線療法	治療後経過
							保湿剤	ステロイド外用薬	その他		
1	女	27	1年	尋常性痤瘡	細粒剤	ルパタジンフマル酸塩	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム、亜鉛華軟膏	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	―	―	抗ヒスタミン薬、ステロイド外用薬終了
2	女	48	20年	アトピー性皮膚炎	錠剤	―	吸水クリーム、亜鉛華軟膏	―	―	―	―
3	女	24	20年	アトピー性皮膚炎、蕁麻疹、喘息	細粒剤	―	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	―	―	―
4	女	22	8年	アトピー性皮膚炎、脂漏性皮膚炎	錠剤	フェキソフェナジン塩酸塩、グリチルリチン酸・グリシン・DL-メチオニン配合錠、アスコルビン酸・パントテン酸カルシウム配合錠	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏、ジフルプレドナート軟膏	タクロリムス水和物軟膏	―	ステロイド外用薬ランクダウン
5	女	37	25年	アトピー性皮膚炎、掌蹠角化症	細粒剤	―	ヘパリン類似物質クリーム	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	マキサカルシトール軟膏	エキシマライト療法	―
6	女	43	3ヵ月	なし	細粒剤	ルパタジンフマル酸塩	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム、亜鉛華軟膏	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	―	―	抗ヒスタミン薬、ステロイド外用薬終了
7	女	52	3年	アトピー性皮膚炎	細粒剤	ルパタジンフマル酸塩	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム、亜鉛華軟膏	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	―	―	―
8	女	76	15年	アトピー性皮膚炎、高血圧	細粒剤	エメダスチンフマル酸塩	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	―	―	保湿剤、ステロイド外用薬終了
9	女	60	不明	アトピー性皮膚炎、掌蹠角化症、喘息	細粒剤	ヒドロキシジン塩酸塩	ヘパリン類似物質クリーム、亜鉛華軟膏	ジフルプレドナート軟膏	マキサカルシトール軟膏	エキシマライト療法	エキシマライト療法終了
10	女	41	2ヵ月	アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎	細粒剤	エピナスチン塩酸塩	ヘパリン類似物質クリーム、吸水クリーム	デキサメタゾンプロピオン酸エステル軟膏	―	―	抗ヒスタミン薬、ステロイド外用薬終了

手荒れ指数（**図1**）は、十味敗毒湯投与開始日は平均11.4±2.1点であったが、投与2週後5.9±2.5点、4週後3.6±3.0点、8週後3.7±2.8点、12週後2.0±1.4点と経時的に有意な低下がみられた。手荒れ指数の改善度（**表3**）は、全例が12週後には2病期以上改善した著明改善と判定された。症状別（**図2**）では、皮むけ、かさつき、赤み、ひび割れ、水ぶくれはいずれも経時的に有意なスコアの低下がみられた。

痒みのVAS（**図3：次頁参照**）は、開始日は平均64.8±26.6であったが、投与2週後43.5±28.1、4週後25.8±25.3、8週後28.5±23.0、12週後11.7±11.7と有意な低下がみられた。

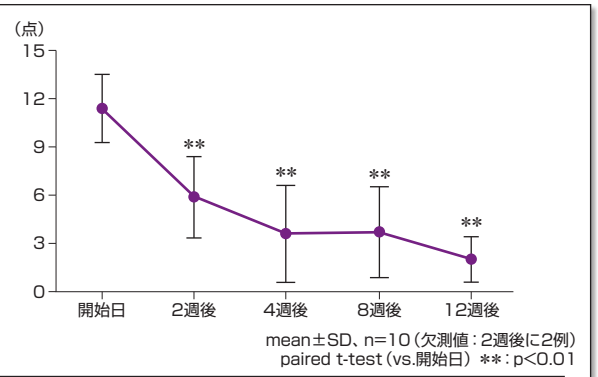
DLQI（**図4：次頁参照**）は、開始日は平均9.8±3.9点であったが、投与2週後5.2±3.7点、4週後3.6±2.3点、8週後3.5±2.2点、12週後1.7±1.6点と経時的に有意な低下がみられた。開始日からの変化量はいずれの時点もDLQIの臨床的意義のある最小変化量（minimal clinically important difference；MCID）の4点以上[5]であった。DLQIの下位尺度（**図5：次頁参照**）では症状・感情、日常活動、レジャー、仕事・学校、治療で有意なスコアの低下がみられた。

12週終了時の薬剤の使用状況（**表2**．治療後経過）は、抗ヒスタミン薬内服終了が3例、ステロイド外用薬使用終了が4例、ステロイド外用薬ランクダウン、保湿剤外用終了、エキシマライト療法終了がそれぞれ1例にみられた。

各診察日の外用薬処方量の総量を**表4**（**次頁参照**）に示す。ステロイド外用薬のvery strongは12週後に処方量がなしとなり、strongの処方量も開始時に比べ減少した。その代わりタクロリムス軟膏の処方量が増える傾向があった。保湿剤の処方量は、経過とともにやや減少する傾向がみられた。

本研究期間中、有害事象は認められなかった。

図1　手荒れ指数



mean±SD、n=10（欠測値：2週後に2例）
paired t-test（vs.開始日）**：p<0.01

手荒れ指数
0点：キレイな手　1〜3点：初期　4〜6点：注意期
7〜9点：進行期　10〜12点：重症期　13〜15点：最重症期

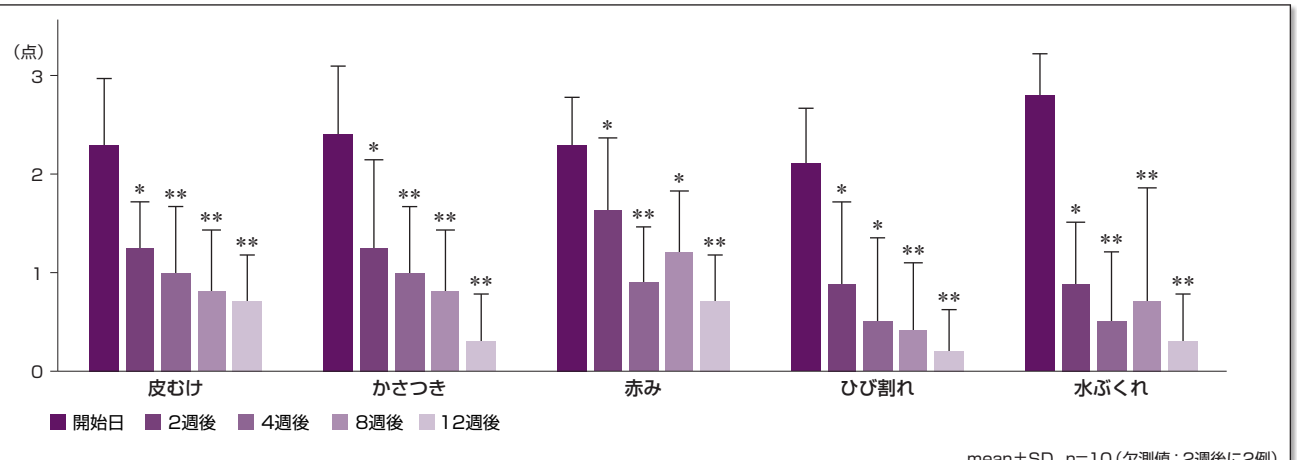
表3　手荒れ指数　改善度

	2週後	4週後	8週後	12週後
1. 著明改善	3	9	8	10
2. 改善	5	0	2	0
3. やや改善	0	1	0	0
4. 不変	0	0	0	0
5. 悪化	0	0	0	0
6. 判定不能	2	0	0	0

（数値はn数を示す）

改善度
1. 著明改善：2病期以上改善　2. 改善：1病期改善　3. やや改善：同病期内点数改善　4. 不変：変化なし　5. 悪化：1点以上悪化

図2　手荒れ指数（症状別）



mean±SD、n=10（欠測値：2週後に2例）
Wilcoxon signed-rank test（vs.開始日）*：p<0.05、**：p<0.01

図3　VAS（痒み）

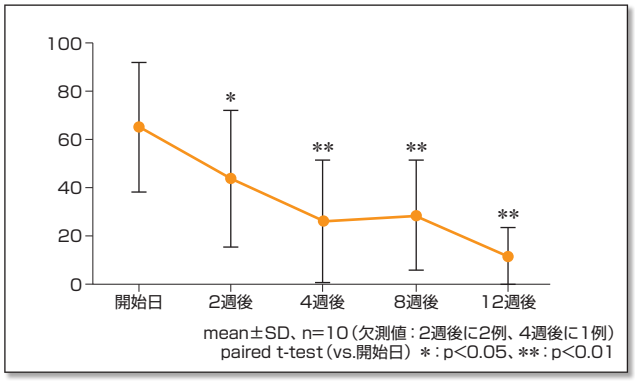


図4　DLQI

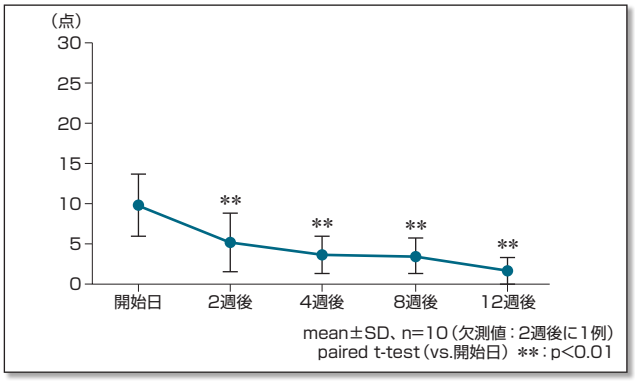


図5　DLQI（下位尺度）

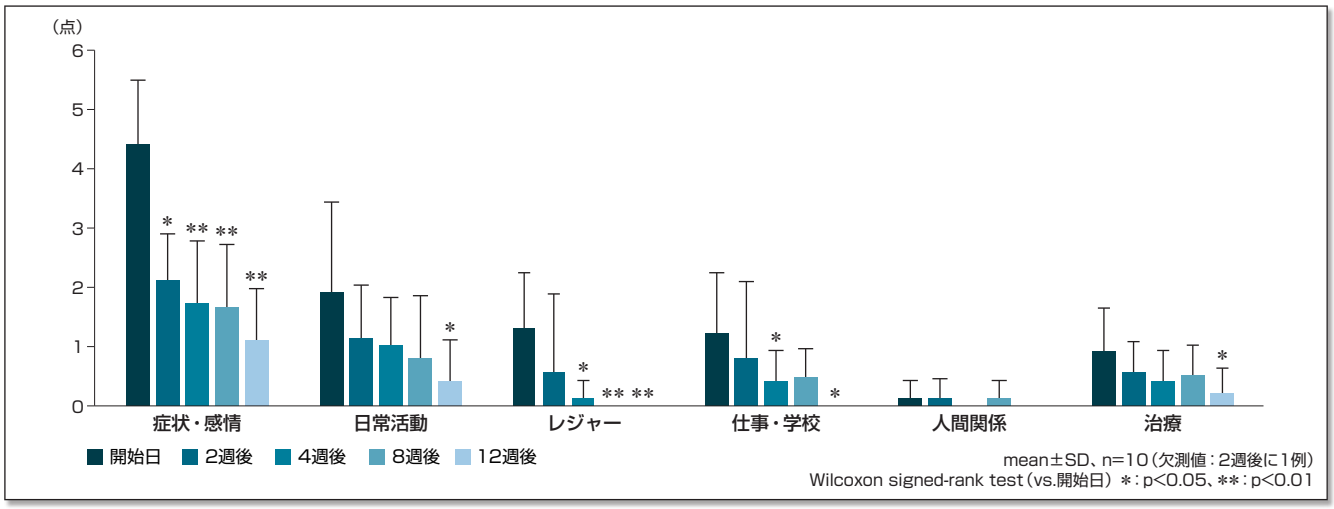


表4　外用薬処方量の変化

外用薬処方量（g）	開始時	2週後	4週後	8週後	12週後
ステロイド外用薬（very strong）	20	70	20	10	0
ステロイド外用薬（strong）	250	15	5	45	85
亜鉛華軟膏	580	330	180	300	360
タクロリムス水和物軟膏	40	0	0	10	60
保湿剤	1,545	755	935	1,010	1,035

症例提示

対象患者の臨床経過を**図6、7、8**に示す。

考　察

本研究の対象患者の罹病期間は平均約10年と比較的長期に手湿疹を患っていた。こうした患者では保湿剤とステロイド外用薬を基本とする標準治療だけでは、効果が不十分であることが多い。また、対象患者10例のうち8例がアトピー性皮膚炎を合併していた。アトピー性皮膚炎の患者は、天然保湿因子の発現低下など皮膚バリア機能が低下しやすい素因があるため、手湿疹をおこしやすく[6]、治療に苦慮する。

本研究では、こうした慢性の経過をたどる手湿疹患者に十味敗毒湯を投与することで症状の改善が認められた。解析症例の手荒れ指数は、開始日ではほぼ重症期であったが、十味敗毒湯の投与12週後には初期の状態まで改善した。重症期は手が赤く腫れ、ひび割れて出血して痛みがあり、皮むけがひどく、強い痒みを伴う状態であるが、ここからほとんど症状を伴わない手荒れ初期の状態まで改善したことを考えると、十味敗毒湯を投与する臨床的な意義は大きい。

手湿疹が起こるメカニズムの一つに皮膚のバリア機能の

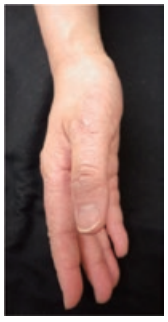
図6　症例番号8：臨床経過

a **開始日**：手掌から手背にかけて全体に赤くなり、ひび割れと皮むけを伴っていた（手荒れ指数 9点、痒み 68点、DLQI 4点）
b **2週後**：赤みは軽減し、ひび割れは浅くなってきた（手荒れ指数 4点、痒み 33点、DLQI 1点）
c **8週後**：わずかな赤みを認める程度になった（手荒れ指数 2点、痒み 32点、DLQI 1点）

図7　症例番号6：臨床経過

a **開始日**：手全体に強い赤みを認め、皮むけ、かさつき、ひび割れ、水ぶくれを伴っていた（手荒れ指数 15点、痒み 65点、DLQI 14点）
b **8週後**：わずかな赤みと皮むけを残す程度となった（手荒れ指数 3点、痒み 3点、DLQI 3点）

図8　症例番号7：臨床経過



a **開始日**：深いひび割れを伴った赤みを認めた（手荒れ指数 11点、痒み 71点、DLQI 14点）
b **4週後**：ひび割れは消失し、赤みも軽減した（手荒れ指数 2点、痒み 59点、DLQI 4点）

低下が言われている。“手を使う”という機能があるため、手は人体で外的刺激を最も多く受ける部位である。手は外的刺激を受けることで、皮膚の構造に破綻を来して手荒れが生じる。なかでも角層が乱れると皮膚のバリア機能が低下し、さらに刺激を受けやすくなるという悪循環に陥る。十味敗毒湯は、皮膚のバリア機能を低下させたマウスにおいて、過酸化ベンゾイル塗布により誘発された皮膚紅斑を抑制したことが報告されている[7]。その機序として皮膚中IL-1αの抑制作用が示唆されており、手湿疹でもこうした作用が働いたと考えられる。

DLQIは、開始日に平均9.8点と生活に中等度の影響がある状態であったが、投与2週後の比較的早期からMCID以上の改善が認められ、投与12週後には1.7点と生活に全く～軽度の影響がある状態にまで改善した。普段当たり前のように使っている手が荒れてしまうと、生活のあらゆる場面で不自由を感じてしまうため、一日でも早く患者の症状を取り除くことが重要であり、十味敗毒湯の併用療法がその一助になると考えている。

本研究の限界として、保湿剤やステロイド外用薬、抗ヒスタミン薬等を併用していることから、十味敗毒湯単独での治療効果とは言い切れないことが挙げられるが、症状の軽快に伴って保湿剤やステロイド外用薬、抗ヒスタミン薬の使用量が減少する傾向がみられた。また、対象患者が少数例であることが挙げられる。今後はさらに使用経験を重ね、手湿疹に悩む患者の効果的な治療法として、十味敗毒湯による併用療法を確立していきたい。

〔参考文献〕

1) Thyssen JP, et al.: The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. Contact Dermatitis 62: 75-87, 2010
2) 高山かおる ほか: 手湿疹診療ガイドライン. 日皮会誌 128: 367-386, 2018
3) 野村有子: スタッフに伝わる！手荒れのメカニズム. Infection Control 28: 1044-1050, 2019
4) Kanda Y, et al.: Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48: 452-458, 2013
5) Basra MKA, et al.: Determining the minimal clinically important difference and responsiveness of the Dermatology Life Quality Index (DLQI) : further data. Dermatology 230: 27-33, 2015
6) Giwercman C, et al.: Classification of atopic hand eczema and the filaggrin mutations. Contact Dermatitis 59: 257-260, 2008
7) 張 群 ほか: ヘアレスマウスにおける過酸化ベンゾイル誘発皮膚紅斑に対する桜皮配合十味敗毒湯の抑制作用の機序. YAKUGAKU ZASSHI 140: 1471-1476, 2020

特別寄稿

COPDモデルマウス 骨格筋合併症に対する人参養栄湯の効果

浅井 一久、宮本 篤志、門谷 英昭、川口 知哉
大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学

Keywords　COPD、人参養栄湯、PGC-1α、サルコペニア、フレイル

COPDとフレイル・サルコペニア

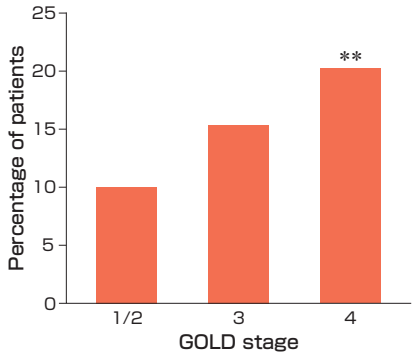
高齢者は、様々な要因が関与して身体の多領域にわたる生理的予備力の低下によってストレスに対する脆弱性が増大し、ADL障害や施設入所、死亡など、重篤な健康問題を起こしやすい状態に陥りやすい。加齢や疾患により筋力が衰え、疲れやすくなり家に閉じこもりがちになるなど、健常から要介護へ移行する中間の段階である衰え全般を「フレイル」と呼び、健康寿命増進のための課題として注目されている。フレイルには身体的フレイルだけではなく、精神心理的フレイルや社会的フレイルなど多因子が複雑に関連している。最近の大規模臨床研究27論文のメタアナリシスでは、慢性閉塞性肺疾患（COPD）において56%がプレフレイル、20%がフレイルであり、高齢COPDではフレイルの合併が約2倍になると報告されている[1]。COPDは主にタバコ煙を吸入することにより肺胞が破壊されたり気管支が傷害されたりして生じる肺疾患であり、咳や痰、息切れを主症状とする。様々な併存症の合併が知られており、身体的フレイルの中核である筋萎縮や筋力低下といった「サルコペニア（筋肉減少症）」を合併する。Jonesらの報告では、COPDにおけるサルコペニアはCOPDの重症度につれて合併頻度が多くなることが知られている（**図1**）[2]。また、本邦からの報告では、COPD患者の約30%弱にサルコペニアが、約40%弱にフレイルが認められることが報告されている（**図2**）[3]。

身体活動性はCOPDの最大の生命予後因子であり[4]、フレイル・サルコペニアは、COPDの身体活動性低下を招き予後を悪化させる因子として知られている。そのため、フレイル・サルコペニアといったCOPDの骨格筋合併症に対する治療は喫緊の課題であるが、運動療法以外に充分な効果性が確立されたものがないのが現状である。

フレイル・サルコペニアと人参養栄湯

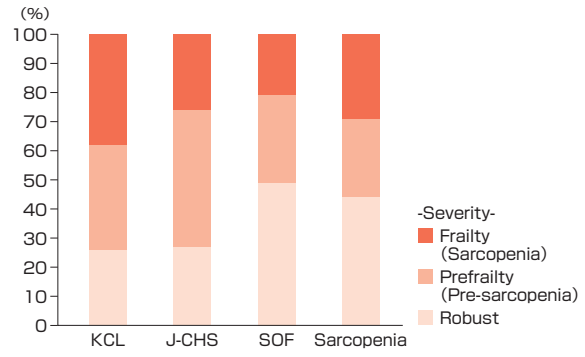
「人参養栄湯」は病後や術後の食欲不振や体力低下に対して用いられる漢方薬である。人参をはじめとした12の生薬から構成され、体が弱っているときに体力などを回復さ

図1　COPD患者におけるサルコペニア合併頻度



χ^2 for trend test、** <0.01
Jones. SE, et al.: Thorax 70: 213-218,2015

図2　本邦COPD患者における フレイル・サルコペニア合併頻度



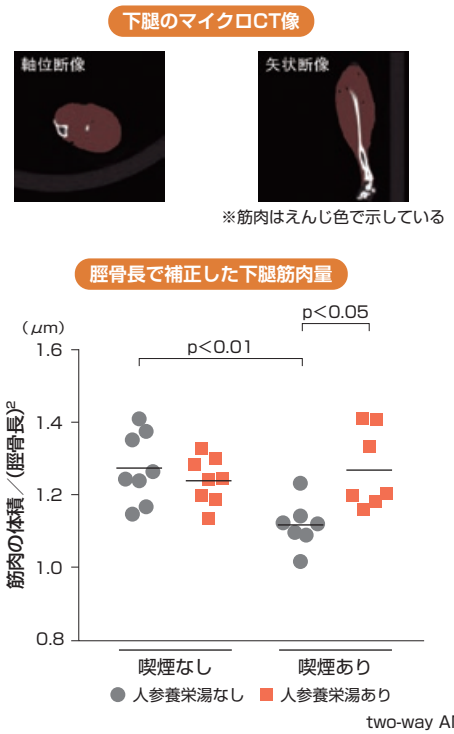
Hirai K, et al.: Geriatr Gerontol Int 19: 896-901, 2019

せる「補剤」の代表として広く使用されている。がん悪液質や老化のモデルマウスにおいて人参養栄湯が筋肉量の低下やアミノ酸代謝を改善したという報告があるほか[5]、一例報告ながら、フレイルを呈したCOPD患者に人参養栄湯を投与し、フレイルの改善、筋肉量の増加を認めている[6]。また、62例のフレイル・プレフレイルCOPD患者に人参養栄湯を投与したランダマイズ試験が報告されている[7]。残念ながら、この試験では筋肉量は評価されていないが、フレイルの改善傾向が示されている。しかしながら、人参養栄湯がCOPD患者の骨格筋合併症であるフレイル・サルコペニアを改善する機序については不明である。

COPD患者では、骨格筋のperoxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α（PGC-1 α）の発現が低下しており[8]、これによりミトコンドリアの合成に影響が見られ、骨格筋のサブタイプにおいてI型線維（遅筋線維）が減少している[9,10]。五味子や人参などの人参養栄湯の生薬成分の一部がPGC-1 αを活性化すると報告されており[11,12]、われわれは人参養栄湯が骨格筋でのPGC-1 α発現を高め、COPDに合併する骨格筋障害を改善するのではないかと仮説を立てた。ヒトでのCOPD発症には数十年の喫煙歴が必要であり、ヒトでの検討は困難なため動物実験を行った。

C57BL/6マウスに、1週間の馴化の後に小動物喫煙曝露システムSG-300を用いて、われわれがすでに確立しているCOPDモデルとして、1時間/日×5日/週×12週間の喫煙曝露を行った。コントロール群では通常餌を、介入群（人参養栄湯群）では、通常餌に3%の人参養栄湯を混じた餌で飼育した。12週間の処置後、マウスより気管支肺胞洗浄液、肺組織、下腿のマイクロCT撮像、下肢筋組織を採取した。そして、人参養栄湯添加の有無がCOPD病態やCOPDに合併する骨格筋障害へ及ぼす影響を検討した。12週間の喫煙曝露によって、肺組織ではヒトのCOPDと同様に肺気腫が形成されただけでなく、ヒトのCOPD患者と同様にマイクロCTで測定した下腿の筋肉が萎縮し、筋肉量が有意に減少した（**図3**）[13]。筋肉中のPGC-1 α発現は、人参養栄湯を添加した餌を与えた介入群では、mRNAレベルでも、タンパク質レベルでも有意に上昇した（**図4**）[13]。また、筋肉量自体も、介入群では有意に増加し（**図3**）、喫煙

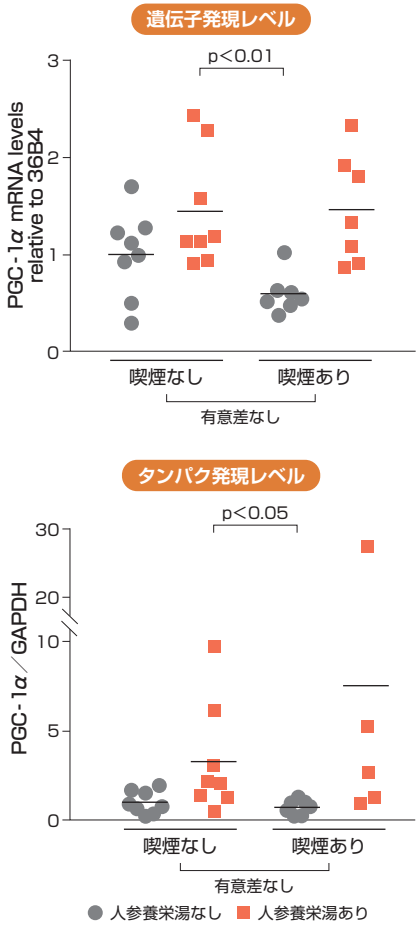
図3　マイクロCT画像から測定した下腿の筋肉量



two-way ANOVA
control (n=8)、NYT (n=8)、smoking (n=8)、smoking+NYT (n=8)

Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Nov 27; 15: 3063-3077.

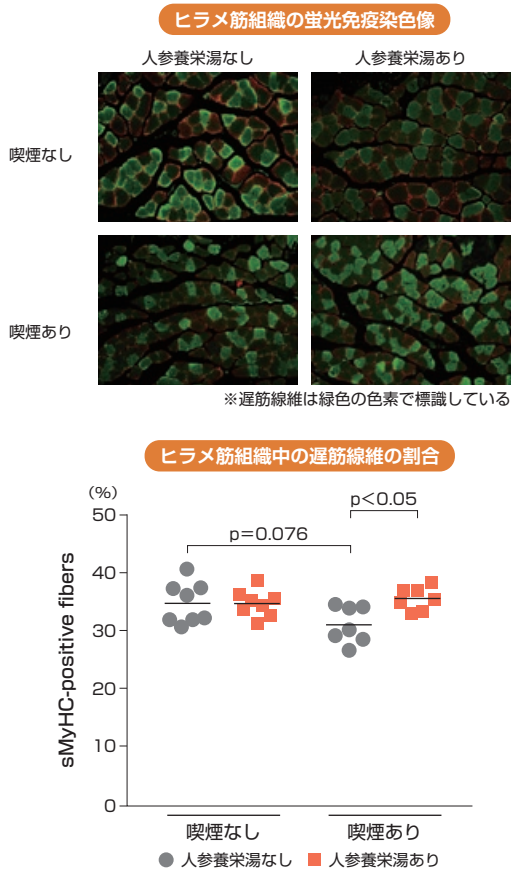
図4　腓腹筋およびヒラメ筋でのPGC-1α発現レベル



two-way ANOVA
control (n=8)、NYT (n=8)、smoking (n=8)、smoking+NYT (n=8)

Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct PulmonDis. 2020 Nov 27; 15: 3063-3077.

図5　ヒラメ筋組織中の遅筋線維の割合



two-way ANOVA
control (n=8)、NYT (n=8)、smoking (n=8)、smoking + NYT (n=8)

Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct PulmonDis. 2020 Nov 27; 15: 3063-3077.

により減少していたヒラメ筋の遅筋線維の割合が介入群では有意に増加していた（**図5**）[13]。

おわりに

COPDは有病率が約8%と高率であり、世界の死因の第3位となっている重要疾患である。健康寿命増進のためには身体活動性の改善が重要であり、COPDに合併する骨格筋障害であるフレイル・サルコペニアへの対策は今後重要になる。われわれは、本実験で人参養栄湯がPGC-1α発現亢進を介してCOPD骨格筋合併症の抑制効果を発揮することを明らかにした。今後のCOPD患者のフレイル・サルコペニア治療戦略の構築において、新たな治療戦略として注目される。

【参考文献】

1) Marengoni A, et al.: The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Chest 154: 21-40, 2018
2) Jones SE, et al.: Sarcopenia in COPD: prevalence, clinical correlates and response to pulmonary rehabilitation. Thorax 70: 213-218, 2015
3) Hirai K, et al.: Comparison of three frailty models and a sarcopenia model in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. Geriatr Gerontol Int 19: 896-901, 2019
4) 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
5) Sameshima UN, et al.: Herbal Medicine Ninjin'yoeito in the Treatment of Sarcopenia and Frailty. Front Nutr. 2018 Dec 12; 5: 126
6) Hirai K, 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
7) Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
8) Puente-Maestu L, et al.: Abnormal mitochondrial function in locomotor and respiratory muscles of COPD patients. Eur Respir J 33: 1045-1052, 2009
9) Jobin J, et al.: Chronic obstructive pulmonary disease: capillarity and fiber-type characteristics of skeletal muscle. J Cardiopulm Rehabil 18: 432-437, 1998
10) Couillard A, et al.: From muscle disuse to myopathy in COPD: potential contribution of oxidative stress. Eur Respir J 26: 703-7019, 2005
11) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1α expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17: 28-35, 2014
12) Park MW, et al.: 20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. Biol Pharm Bull 31: 748-751, 2008
13) Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1α Expression. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2020 Nov 27; 15: 3063-3077

BASIC RESEARCH

抗がん剤治療に伴う“がんロコモ”の発症に対する人参養栄湯の効果

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所
千葉 殖幹、竹本 梨紗、道原 成和、韓　立坤、藤田 日奈、高橋 隆二

はじめに

高齢化に伴い、昨年度の国内がん新規罹患は100万人を数え年々増加しており[1]、10年後の2030年頃にピークを迎えると推計されている。その一方で、早期発見やがん診療の進歩に伴い、罹患後の生存期間が大きく改善し、がんを治療しながら生活する患者も急増している。このため、これまでの生命予後に偏重された形の治療のみではなく、生きる上での生活の質（QOL）も重視されるようになってきており、就労や社会参加の基本となる“身体が動けること”への重要度の認識も高まっている。また、動けなくなることで通院が困難になったり、介護が必要になったり、また体力や免疫力が落ちるため、化学療法による有害事象が増加し[2,3]治療の継続や選択肢が限定されることも知られるようになってきた。そのような流れの中で、日本整形外科学会は、従来の“老化に伴う運動器疾患を要因とする移動障害”というロコモティブシンドロームの概念を元に、“がんまたはがん治療を原因とするロコモティブシンドローム”という疾患概念（がんロコモティブシンドローム：がんロコモ）を提唱し、がん患者の運動器マネジメントの重要性について啓発を行っている[4]。

“がんロコモ”の原因としては、運動器や運動神経に浸潤したがんそのものを原因とする場合と、がんの進行に伴う悪液質などを原因とする場合、そして抗がん剤や放射線療法などがん治療により、骨や筋肉、関節、神経などが傷害されることで発症する場合とが知られている。特に治療に伴う“がんロコモ”では、がんの化学療法後の吐き気や消化器障害・味覚異常による栄養不良や、薬が原因で運動器に痛みや麻痺が起こり動けなくなることで廃用性症候群になったり、また薬剤そのものの毒性によって、筋肉や骨の新陳代謝が阻害されるなど、様々な原因で骨の劣化や筋萎縮などの運動器障害が起きることが報告されている。

人参養栄湯（人養）は病中・病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、不眠、末梢の冷え、貧血、喘咳などに効果を示し、補剤の中でも主に消耗や虚弱レベルが高い病態に使われる処方で、がん患者では、重度の疲労や貧血、栄養不良などの改善を目指して使用されることも多い。がん患者の栄養不良の改善は、運動器の維持において重要な役割を果たすことが知られている。前回の報告[5]では、白金系抗がん剤が引き起こす重篤な栄養不良に対して、人養のグレリン-GHSR経路を介した改善効果を報告していた。また人養には、同じく白金系抗がん剤の引き起こす末梢神経障害[6,7]や、別モデルでの神経障害性疼痛の緩和効果[8]なども認められているため、廃用性症候群の予防効果も想定される。このため、がんの治療中でも人養が運動器を維持させることで、“がんロコモ”を改善させる効果が期待された。

そこで本研究においては、“がんロコモ”という概念に沿って前回のモデルを再解析し、抗がん剤治療による活動性や筋肉・骨などの運動器に対する障害、および最終的な生存率に対して、人養の持続投与がどのような影響を与えるのか評価することにした。

方　法

試験1：抗がん剤および人参養栄湯の持続投与による自発運動量・筋肉/骨密度に与える影響

10週齢（雄）のICRマウス（日本SLC）を各13匹で3群（未処理・抗がん剤（シスプラチン）・人養群）用意し、体重が50g程度になるまで継続飼育した（17～18週齢）。次に1g/kgの人参養栄湯エキス（クラシエ製薬，Lot.15112017）を、1週間（1日1回）経口で事前投与した。続けて、人養を毎日継続投与しながら、6日に1回、人養の投与から約40分後に白金系抗がん剤（5mg/kgシスプラチン：ブリストルマイヤーズ）を腹腔投与するサイクルを継続した。投与開始から30日後に、生存しているマウスをSupermex（室町機械）に入れ、暗期（20：00～翌5：00）の自発運動回数を測定した。また、翌日に解剖し、下肢から筋肉を採取、ヒラメ筋および腓腹筋に分けて湿重量を測定後、冷凍保管した。そのうち、顕著な萎縮が認められた腓腹筋からタンパク質を抽出し、筋肉の合成促進/分解誘導に関わる4E-BP1の重リン酸化と、Atrogin-1量を測定した。同様に下肢骨を回収し、Latheta　LCT-200（日立アロカ）にてCTを撮影後、骨厚・骨密度を算出した。

試験2：抗がん剤の持続投与時の生存率に与える人参養栄湯の影響

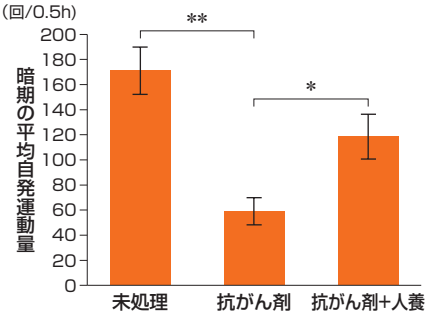
同様にICRマウスを各群8匹導入し、体重が50g前後に

なるまで飼育した後、1g/kgの人養を毎日継続投与しながら、6日に1回抗がん剤を腹腔投与するサイクルを、全ての個体が死亡するまで継続した。生存確認は1日1回実施した。

結　果

抗がん剤投与開始から30日後の暗期（活動期）の自発運動回数は、平均して、未処理群で171.1±18.8回/0.5時間のカウントであったのに対して、抗がん剤投与群で59.3±10.8回/0.5時間まで大幅に低下しており、人養併用投与群では118.6±17.9回/0.5時間程度まで有意な低下抑制が認められた（**図1**）。

図1　抗がん剤長期投与後（30日）の自発運動量に対する人参養栄湯の効果

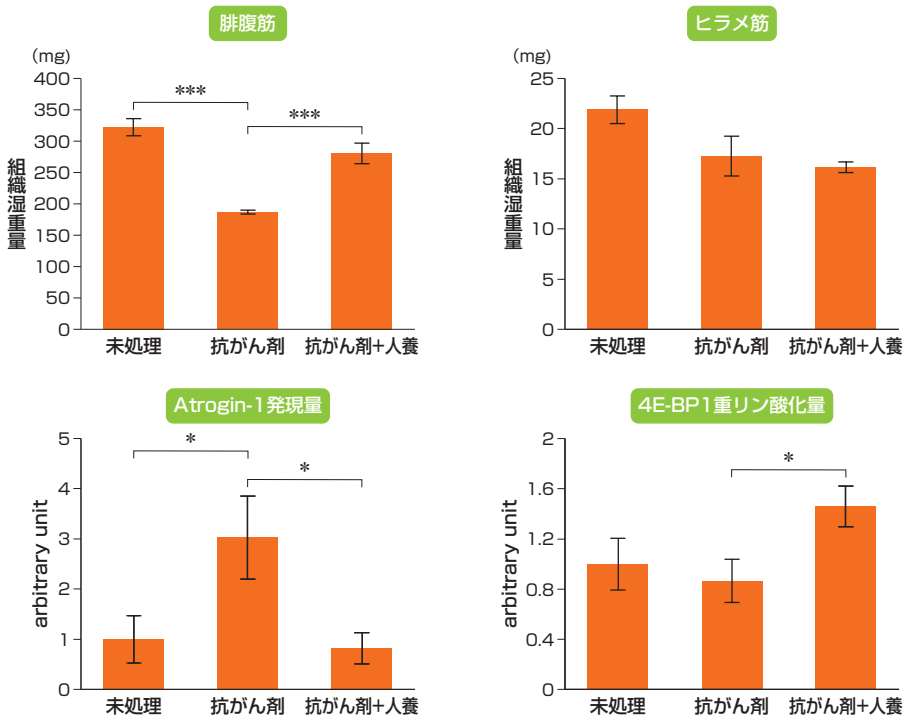


Data represent mean±SE、n=5～8
**<p<0.01、*：p< 0.05、Student's t-test

解剖後の下肢腓腹筋の湿重量は、未処理群で322.2±13.8mgであったのに対して、抗がん剤投与群で186.1±3.3mgと有意に減少しており、人養併用投与群で280.7±16.1mgと、この減少を有意に抑制していた（**図2**）。ヒラメ筋湿重量は抗がん剤投与群で低値を示す傾向が見られたものの有意な差は認められなかった。さらに、顕著な減少が認められた腓腹筋について、筋構成タンパク質の分解に関わるAtrogin-1量を測定したところ、未処理群と比較して抗がん剤投与群で3.1倍程度に有意に上昇していたのに対し、人養併用投与群では0.81倍と有意に上昇が抑制される結果が得られた。一方で筋タンパク質の合成マーカーである4E-BP1の重リン酸化量は、未処理群に対して抗がん剤投与群で低下傾向を示していたのに対し、人養併用投与群で1.68倍の有意な上昇が認められた。

次に、下肢骨の状態をCTスキャナで評価したところ、抗がん剤投与群で、膝下の領域において全骨密度の有意な低下が目立っていたのに対して、人養併用投与群では、未処理群に近い状態まで有意に骨密度の低下が抑えられていた。この状態を骨の構造別に評価すると、網目構造の海綿骨では、抗がん剤投与群において膝のすぐ下の成長帯付近の骨密度が有意に低下しており、人養でその有意な改善が認められた。一方で、骨の外殻に相当する皮質骨では、抗がん剤投与群で膝下から比較的長い領域の骨密度が有意に低下しており、骨の厚み（骨厚）も同様に有意に薄くなっていたが、人養併用投与群では骨の劣化の顕著な抑制

図2　抗がん剤投与による筋肉湿重量減少に対する人参養栄湯の効果及びシグナル解析



左上：腓腹筋湿重量、右上：ヒラメ筋湿重量、左下：筋肉分解関連因子Atrogin-1発現量、右下：筋肉合成関連因子4E-BP1重リン酸化量

Data represent mean±SE、n=5～7、***：p<0.001、*：p<0.05. vs 抗がん剤群by Dunetttest

が認められた（**図3**）。

最後に生存率の評価を行った結果、抗がん剤投与群の50%生存日は38.5日であったのに対して、人養併用投与群では53.1日とその延伸が認められた。未処理群については期間中の死亡個体がいなかったので評価外とした。また全期間における生存率も、人養の併用による有意な延伸が確認された（**図4：次頁参照**）。

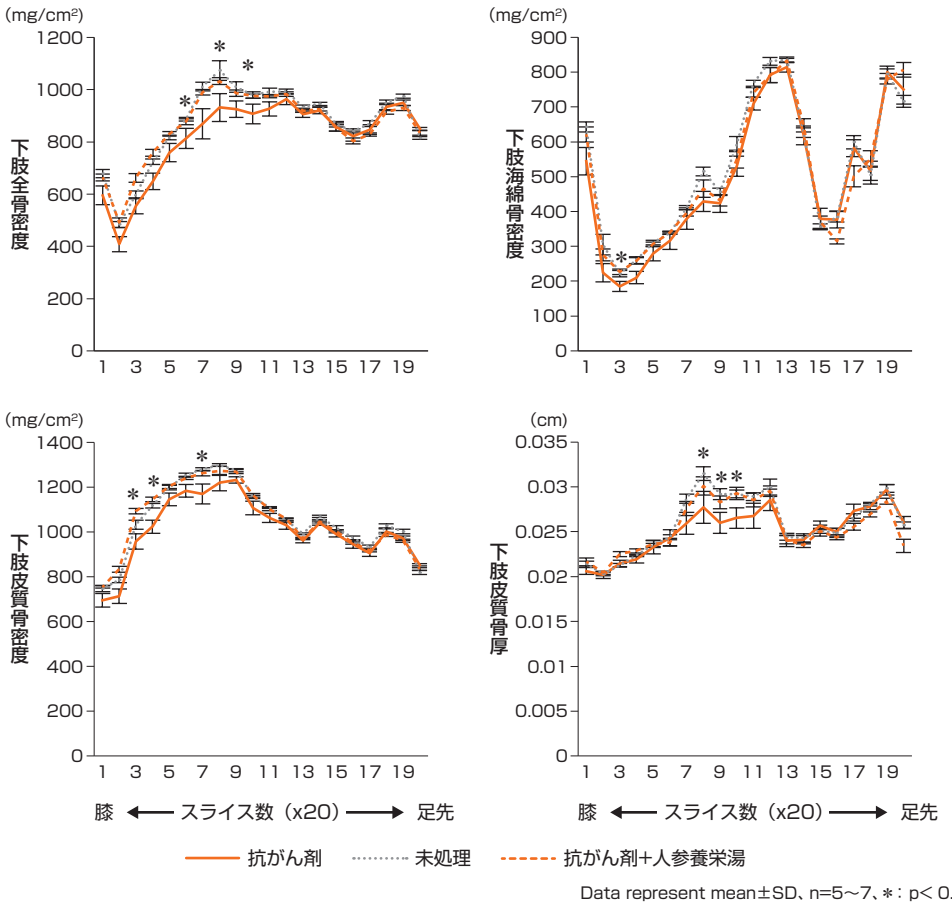
考察とまとめ

これまで数十年の間、抗がん剤は手術による腫瘍の切除が困難な患者において、その生命予後の延伸に貢献してきた。一方で、治療に使用する薬剤そのものが、強い傷害性を持つため、直接あるいは間接的に運動器を傷つけ、患者の社会生活上のQOLを低下させてきた。近年の“がんロコモ”の概念の普及とともに、患者の運動性の維持について注目が集まってきており、本研究では、抗がん剤の持続投与モデルを使って、人参養栄湯の“がんロコモ”に対する効果を評価した。

最初の試験の結果、継続的な抗がん剤の投与が、活動期の自発運動回数を大幅に低下させていたのに対し、人養を併用することで有意な改善が認められた（**図1**）。活動期の自発運動回数の改善は、一般的に自発運動量・自発移動性の増加と捉えられるため[9]、この結果により、人養による“がんロコモ”の改善が示唆されると考えられた。推定される要因としては、1つは、先に述べたように、白金系抗がん剤による末梢神経障害を緩和する[6]との報告があったことから、痛みや麻痺が緩和された可能性も考えられた。また、以前の報告で人養が抗がん剤にともなう吐き気を軽減する可能性を報告しており[10]、動作が回復した一因とも考えられる。さらに、前回の研究では、血中ALBや体重が維持されていたことから、栄養不良による筋肉や骨などの運動器の障害が緩和された可能性も考えられた。

そこで、解剖時に下肢筋肉の重量を測定したところ、抗がん剤投与群において、栄養不良など短期的な環境の変化で変動しやすい速筋主体の腓腹筋[11]の萎縮が認められ、人養併用投与群において、その改善が確認された（**図2**）。一方で、痛みなどを原因とする廃用性症候群などで多く認められる遅筋の萎縮[12]は、その比率が高いヒラメ筋で、傾向が認められるものの有意差は確認されなかった。このため、筋線維に対する毒性やホルモンに対する影響も考えられるものの、概ね本モデルの筋萎縮の改善は、栄養不良の改善によるものではないかと推定された。次に、筋肉の湿重量の増加だけでは、筋肉中に線維化や浮腫・脂肪貫入などが発生し、結果的に重量が増加した可能性も否定できないため、人養の投与によって、実際に筋線維が増大する方

図3　抗がん剤長期投与後の下肢骨密度に対する人参養栄湯の効果



Data represent mean±SD、n=5〜7、*：p< 0.05、Dunnett's test

向に誘導されているのか調べることにした。筋肉の増減は、筋線維を構成するタンパク質を合成する経路と、その分解に関わる経路の、それぞれの活性によってバランスが保たれている。合成には、種々の経路が知られているが、最終的に4E-BP1の複数部位がリン酸化する状態をモニターし評価することができる[13,14]。逆に分解は、Atrogin-1やMuRF-1のようなE3ユビキチンリガーゼの量が重要であり、これらが増加することで筋線維の構成タンパク質であるミオシンなどが特異的にプロテアソームで分解されるため、筋萎縮の進行をモニターすることができる[15]。本研究では、抗がん剤投与群で上昇していた腓腹筋のAtrogin-1量が人養併用投与群で抑制され、また、4E-BP1の重リン酸化量は、抗がん剤投与群と比較して、人養併用投与群で上昇したことから、人養によって筋分解が抑制され、合成が促進されることが示された。先行研究では、人養を構成するいくつかの生薬や成分が、筋肉の維持に影響を与える可能性が示されており、五味子では老齢マウスの筋萎縮を抑制する効果が[16,17]、黄耆では悪液質を原因とする筋萎縮を抑制することが報告されている[18]。また、人参由来のパナキサトリオールでは、インスリン抵抗性の改善を通じて有酸素運動を伴う糖尿病マウスの筋萎縮を抑制し[19]、同じくジンセノサイドRg1は筋芽細胞分化と筋管成長を誘発することが報告されており、それらの成分の寄与も推定される[20]。

さらに“がんロコモ”に影響を与える運動器への影響として骨の劣化がある。がん患者の骨折リスクは、これまであまり注意が払われてこなかった症状であるが、例えば股関節を骨折した患者では、がんの進行にかかわらず、1年以内の死亡率が20%と高いレベルであることが報告されており、理由の一部には、運動性低下と続く合併症があると考えられている[21]。骨量減少を引き起こす原因としては、がんに起因するものもあるが、抗がん剤治療やホルモン療法、放射線療法など、多くのがん治療が骨密度の低下を引き起こし、骨を弱くする傾向にあることが知られている。このため、治療中の患者では骨折リスクが高まることが知られており、生活の質に深刻な影響を与える可能性が指摘されている[22]。

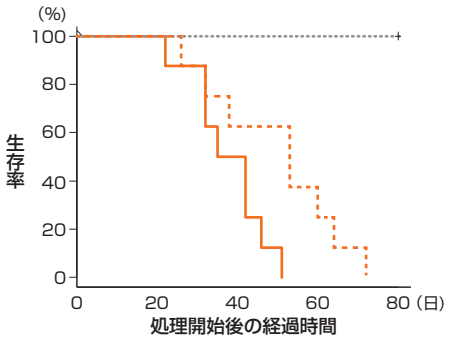
抗がん剤の持続投与に伴う骨の劣化では、製剤が骨形成に関わるホルモンを減衰させ、その毒性が骨形成細胞に直接に影響を与えることが推定されている。さらに、栄養状態の低下は、筋肉だけでなく、骨の健康にとっても致命的であることが知られている[23,24]。前回報告のように抗がん剤投与中は、栄養不良になりがちであり、ビタミンDやカルシウム、各種ミネラル、タンパク質など、健康な骨の維持に必要な栄養素の不足に陥るため、骨強度の低下も進行してしまうと考えられる。その一方で、人養は抗がん剤治療中の食欲を支持し[5,25]、また腸管に作用し栄養吸収性を高める[26]ことで栄養不良を改善することが報告されているため、骨密度・骨厚の低下を抑制できたのではないかと考えられる。さらに、がん治療ではないが過去の臨床研究において、老化性の骨粗鬆症の患者の骨密度の低下を抑制したという報告もあるため[27]、骨形成・維持経路に人養が直接影響を与えている可能性も考えられる。

最後に、抗がん剤の継続投与による生体への傷害性と人養による保護効果を評価するため、生存率の評価を行ったが、抗がん剤投与群に比べ人養併用投与群で生存日数の有意な延長が確認された(**図4**)。今回のモデルは、担がんモデルではないため、この人養の効果は純粋に抗がん剤の傷害性に対する保護作用、または体へのダメージに対する回復促進作用と考えられる。人養は既に臨床において、抗がん剤による貧血や免疫低下を引き起こす骨髄抑制や、食欲不振、重度な疲労感、末梢の痺れ・肝障害などの有害事象に対して有用性が確認されており、標準的な化学療法と併用することで、体力を維持させて治療の完遂を助け、生命予後を改善すると考えられる。

本研究においては、がんの化学療法時の人養の継続的な投与が、治療による運動器障害を原因とする“がんロコモ”の発症に対して、効果的な支持療法である可能性を示した。

今後、“がんロコモ”の改善を補助することによる、患者のQOL維持への寄与が期待される。

図4　抗がん剤長期投与後の生存率に対する人参養栄湯の効果



n=8、Logrank **P < 0.01
Median Survival (day)：NT>80、CDDP 38.5、CDDP+NYT 53.1

【参考文献】
1) 国立がん研究センター: 最新がん統計・がん罹患者 がん情報サービス, 2020
2) Prado CM, et al.: Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res 15: 2920-2926, 2009
3) Prado CM, et al.: Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. Clin Cancer Res 13: 3264-3268, 2007
4) 緒方直史 ほか: がんロコモの概念と意義 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 57: 284-288, 2020
5) 千葉殖幹 ほか: 抗がん剤使用に伴う食欲不振に対する人参養栄湯の効果およびその機序 phil漢方 80: 22-26, 2020
6) 元雄良治 ほか: 抗がん剤の末梢神経障害に対する漢方治療の新しいアプローチ phil漢方 78: 8, 2019
7) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
8) Risa T, et al.: Ninjin'yoeito Alleviates Neuropathic Pain Induced by Chronic Constriction Injury in Rats Front Nutr 4: 525629, 2021
9) Masuo Y, et al.: A novel method for counting spontaneous motor activity in the rat. Brain Res Brain Res Protoc 1: 321-326, 1997
10) 千葉殖幹 ほか: 癌の化学療法に伴う栄養不良に対する人参養栄湯の効果 第69回日本東洋医学会抄録 O-225: 2017
11) 服部哲也 ほか: 栄養状態の横隔膜筋力およびその組織化学的所見に及ぼす影響についての実験的研究 Medical journal of Kobe University 51: 205-213, 1990
12) 上住聡芳 ほか: 老化や疾患における骨格筋の萎縮と治療への応用 基礎老化研究 34: 5-11, 2010
13) Bodine SC, et al.: Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. Nat Cell Biol 3: 1014-1019, 2001
14) Lang CH, et al.: Skeletal muscle protein balance in mTOR heterozygous mice in response to inflammation and leucine. Am J Physiol Endocrinol Metab 298: E1283-1294, 2010
15) Foletta VC, et al.: The role and regulation of MAFbx/atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle atrophy. Pflugers Arch 461: 325-335, 2011
16) Kim KY, et al.: Muscle-protective effects of Schisandrae Fructus extracts in old mice after chronic forced exercise. J Ethnopharmacol 212: 175-187, 2018
17) Choi H, et al.: Anti-Aging Effects of Schisandrae chinensis Fructus Extract: Improvement of Insulin Sensitivity and Muscle Function in Aged Mice. Evid Based Complement Alternat Med 2019: 5642149, 2019
18) Geng Z, et al.: Astragalus polysaccharide, a component of traditional Chinese medicine, inhibits muscle cell atrophy (cachexia) in an in vivo and in vitro rat model of chronic renal failure by activating the ubiquitin-proteasome pathway. Exp Ther Med 14: 91-96, 2017
19) Takamura Y, et al.: Effects of Aerobic Exercise Combined with Panaxatriol Derived from Ginseng on Insulin Resistance and Skeletal Muscle Mass in Type 2 Diabetic Mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 63: 339-348, 2017
20) Go GY, et al.: Ginsenoside Rg1 from Panax ginseng enhances myoblast differentiation and myotube growth. J Ginseng Res 41: 608-614, 2017
21) MD K, et al.: Prevention of bone loss in cancer patients Journal of MD Anderson Oncolog 6: 7, 2016
22) Guise TA: Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. Oncologist 11: 1121-1131, 2006
23) Tucker KL: Osteoporosis prevention and nutrition. Curr Osteoporos Rep 7: 111-117, 2009
24) Palacios C: The role of nutrients in bone health, from A to Z. Crit Rev Food Sci Nutr 46: 621-628, 2006
25) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-64, 2019
26) 唐方 ほか: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用 日東医誌 48: 7-15, 1997
27) 林 天明 ほか: 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人参養栄湯の有用性の検討 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003

お詫びと訂正

phil漢方 80号(2020年4月1日発刊号)に掲載された漢方臨床レポート「浮腫を併発した不妊女性に対する柴苓湯の臨床効果」におきまして、表2 柴苓湯内服後 月経周期の変化(p.11)に誤植がございました。

ご愛読をいただいております諸先生、ご執筆いただきました中山毅先生にご迷惑をおかけしたことをお詫びし、ここに訂正いたします。

誤植の箇所と訂正後の箇所は以下のとおりです。

【誤】

表2　柴苓湯内服後　月経周期の変化

		投与後(日周期)			
		91～	61～90	39～60	～38
投与前(日周期)	91～	3	1		
	61～90		8	8	5
	39～60		5	7	9

【正】

表2　柴苓湯内服後　月経周期の変化

		投与後(日周期)			
		91～	61～90	39～60	～38
投与前(日周期)	91～	3	1		
	61～90		7	8	5
	39～60		5	7	9