

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第9回)

激変が続く医療に対する 漢方の可能性

～人參養栄湯が現代医療の
課題に対してできることは何か～

漢方臨床レポート

- ▶ COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して人參養栄湯が奏効した3例
- ▶ 漢方薬が奏効した新型コロナ後遺症の経験
- ▶ 婦人科疾患術前の貧血治療における人參養栄湯の有用性の検討
- ▶ パクリタキセル・カルボプラチン併用療法を行う婦人科悪性腫瘍患者に対する人參養栄湯の有用性
【文献レビュー】
- ▶ 症例報告：特発性肺線維症に対する人參養栄湯治療の有効性
- ▶ 遷延する鼻副鼻腔炎症状に対して葛根湯加川芎辛夷が有効性を示した3症例
- ▶ 乳癌補助化学療法時に発症した全身および患側上肢リンパ浮腫に対し柴苓湯が奏効した2例
- ▶ 肛門痛を伴うLow Anterior Resection Syndrome (LARS) に対して柴苓湯が有効であった3例

CONTENTS

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第9回)

激変が続く医療に対する漢方の可能性

～人參養栄湯が現代医療の課題に対してできることは何か～ … 3

熊本赤十字病院 総合内科 部長 加島 雅之

▶ 漢方臨床レポート

COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して 人參養栄湯が奏効した3例 … 10

末盛内科クリニック 伊藤 智康

漢方薬が奏効した新型コロナ後遺症の経験 … 13

医療法人社団創友会 ヒラハタクリニック 平畑 光一

婦人科疾患術前の貧血治療における 人參養栄湯の有用性の検討 … 16

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学教室 八木 太郎、澤田 健二郎

パクリタキセル・カルボプラチン併用療法を 行う婦人科悪性腫瘍患者に対する 人參養栄湯の有用性 … 20

大阪医科大学 産婦人科 藤原 聡枝

【文献レビュー】

症例報告：特発性肺線維症に対する 人參養栄湯治療の有効性 … 23

福岡大学筑紫病院 呼吸器内科 串間 尚子

遷延する鼻副鼻腔炎症状に対して 葛根湯加川芎辛夷が有効性を示した3症例 … 26

宇野耳鼻咽喉科クリニック 宇野 芳史

乳癌補助化学療法時に発症した全身および 患側上肢リンパ浮腫に対し柴苓湯が奏効した2例 … 29

いまむらウイミズクリニック 産婦人科/乳腺外科 渡海 由貴子

肛門痛を伴うLow Anterior Resection Syndrome (LARS) に対して柴苓湯が有効であった3例 … 32

医療法人 明和病院 外科 岡本 亮

▶ 当院における漢方診療の実際

知っておきたい『ヌーベル漢方』の考え方 … 34

近畿大学東洋医学研究所 所長・教授 武田 卓

phil 漢方
No. 85

(2021年10月発行) ISSN 1347-6882

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

編集委員 川越 宏文
多久島 康司

本誌記事は執筆者の原著あるいは発表に基づいており、記事の一部に医療用漢方製剤の承認外の記載が含まれています。
医療用漢方製剤の使用にあたっては、各製剤の添付文書などをご覧くださいませようをお願い申し上げます。

激変が続く医療に対する 漢方の可能性

～人參養榮湯が現代医療の
課題に対してできることは何か～



▶ プロフィール 加島 雅之 先生 熊本赤十字病院 総合内科 部長

2002年 宮崎医科大学 (現 宮崎大学医学部) 卒業
同 年 熊本大学医学部 総合診療部 入局
2004年 沖縄県立中部病院 総合内科 国内留学
2005年 熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長

2006年 亀田総合病院 感染症科 国内留学
2019年 熊本赤十字病院 総合内科 部長
熊本大学医学部 臨床教授 漢方担当
宮崎大学医学部 臨床教授 総合内科担当

2019年12月に中国湖北省武漢市から広がり始めた新型コロナウイルス感染症(COVID-19感染症)は、現在も世界的な拡大が続いており、収束の兆しがなかなか見えない。このような状況下においてCOVID-19の感染拡大の抑止と後遺症への対策は現代医療における喫緊の課題である。COVID-19感染拡大抑止の政策下、国民の行動自粛が要請されており、高齢者におけるフレイル患者の行動も制限されている状況において、フレイル病態の進行がより早まることも懸念されている。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第9回は、世話人のお一人である熊本赤十字病院 総合内科部長の加島雅之先生に、ご自身が実施された急性疾患後のフレイルに対する人參養榮湯の研究成果について解説していただくとともに、COVID-19重症患者の受け入れ医療機関である同院で日々、重症COVID-19患者の診療に従事されているお立場で、本症および本症の後遺症の治療に対する漢方の可能性、さらには人參養榮湯の可能性について伺いました。

(本稿では、2021年8月30日にZOOMにて取材した内容をご紹介します)

COVID-19に対する漢方の治療介入

1. COVID-19の急性期における漢方の可能性と実際

「漢方の歴史は感染症との戦いの歴史であったと思います。」

加島 漢方医学の歴史は、まさに大規模な感染症との戦いの歴史であったといっても決して過言ではありません。『傷寒論』は3世紀頃に流行した致死的な感染症に対処するために作成されたマニュアルであることはつとに有名です。その後も感染症との戦いにおいて急性症状の対応、後遺症や合併症の治療に至るまでの様々な問題に対処するために、症例を積み重ねながら臨床研究が進められてきました。

「COVID-19は一般的な感染症とどのように異なりますか。」

加島 COVID-19は、大半の患者さんは症状が軽く1週間程度で治癒しますが、悪化する方は1週間～10日後に肺炎症状が増悪し、さらにその一部が重篤な状態に陥るというように、段階的に悪化するという特徴があります。漢方では発病の要因となっている邪を認識しますが、緩徐進行でしつこい性質は湿邪の特徴です。

一般的に漢方では、ウイルス性感染症などの急性感染症を冬風邪(風+寒)と夏風邪(風+熱)の二大体系で捉えるのですが、これらでは捉えられないものに「風+湿」があります。これは、多湿の環境で罹患し、悪寒が強いが、そうで

激変が続く医療に対する漢方の可能性～人參養栄湯が現代医療の課題に対してできることは何か～

ないこともあります。舌苔は、普通の感染症ではある程度進行しないと目立ちませんが、風+湿では最初から厚く、しかも口内が粘るといった症状があります。

—では、COVID-19は漢方的にどのような特徴がありますか。

加島 COVID-19は初期症状が倦怠感、咽頭痛、微熱、筋痛・頭痛、上腹部不快感、食欲不振、ごく初期から舌苔が

目立つ、など風寒湿邪の特徴があります。また、肺炎像と呼吸症状が相関しない、悪化する人は下痢を合併しやすい、肺炎期も咽頭痛や筋痛などの表証が残存するというように、湿邪が絡んだときの特徴がみられます。その他に、重症化しても頻脈は少ない、日本人では舌の変化はわずかしき認められない、といった特徴があります。

COVID-19の初期症状の多くは軽症の風邪なのですが、強い悪寒を伴う“傷寒”ではなく、また初期から咽頭痛と高熱を伴う“温病”でもない、本症はまさに“感冒”であったのです。

図1 | 感冒門の方剤の特徴 —香蘇散、十神湯、参蘇飲、藿香正気散—

- 風寒湿邪に対抗する解表薬で芳香化湿薬を多用
麻黄・桂皮などの強力な解表発汗を避け、解表薬で風寒湿邪に対応できるものが多く選ばれている(羌活、白芷、荊芥など)。また、外湿のみならず、内湿にも対応できる芳香化湿薬(蘇葉、藿香、厚朴、蒼朮)が多用されている。また、辛涼解表薬では葛根、柴胡、薄荷が頻用される。
- 膈周の気機の調整薬の配合
柴胡、桔梗・枳実、厚朴、半夏、陳皮などの膈の気機を調整する生薬を配合している。
- 内傷および下痢などに対応する用薬
葛根、藿香、蘇葉、木香、大腹皮などの下痢などがある際に多用される生薬の配合が多く認められる。また、人參、茯苓、半夏などの内傷の特に脾胃の問題を解決し、痰湿を除く用薬がなされる。
- 清熱の特徴
清熱は、柴胡・黄芩、石膏、薄荷が多用され、その他の黄連などの苦寒薬の配合は多くない。
- 長期服用/予防の適応
ある程度の期間の内服を薦めているようにみえる。また、人參敗毒散の『傷寒類証活人書』の記載や、藿香正気散の『和劑局方』での記載をみると、疫病をもらう可能性が高い地域(特に東南、山間地との指定がしばしばなされている)に行く際に予防内服が可能であることが述べられている。

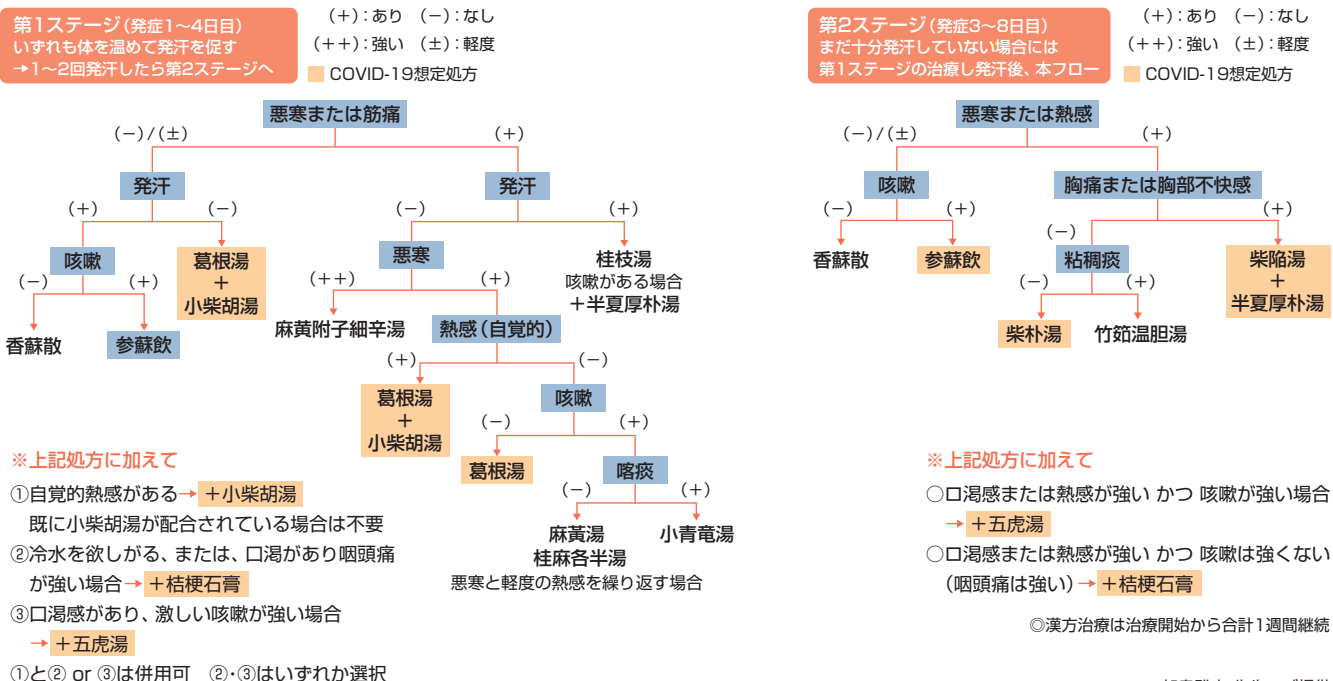
加島雅之 先生 ご提供

—感冒の漢方治療について教えてください。

加島 感冒の治療については、『医方考』(呉崑、1584年)の「感冒門」で解説しています。感冒門には、香蘇散、十神湯、参蘇飲、藿香正気散など軽症の風邪に用いられる処方収載されています。ただし、これらの処方には必ずしも軽症患者に用いるために生み出されたとは言えないような逸話や効能が残っています。実際に、これらの処方には組成上に特徴があります(図1)。さらに、疫病に対して開発されてきたという歴史があり、単純な傷寒や温病の治療法では対応できない病態に対応した用薬であったと考えられます。

軽症で発症するのに重症化し、大規模流行するという特徴があるCOVID-19は、感冒門の処方が適応する病態のように思われます。さらに、中国で開発されたCOVID-19の処方(化湿敗毒方、清肺排毒湯、宣肺排毒方)の構成生薬を見ると、感冒門の処方群と類似の方意を持っていることから、COVID-19

図2 | 2020年 上気道炎ストラテジー —COVID-19からインフルエンザ・普通のカゼまで網羅—



治療には感冒門の方剤が必須であると思われます。

— その他にCOVID-19の治療に既存の漢方製剤を用いることはできますか。

加島 『和剤局方』に記載されている葛根解肌湯(葛根湯+黄芩)という処方があります。また、柴葛解肌湯(葛根湯+柴胡・黄芩・半夏・石膏)という葛根湯に小柴胡湯加桔梗石膏を合わせたような処方が浅田家に伝承されていますが、これはスペイン風邪が流行したときのウイルス性肺炎に効果的であったことが記されています。

さらに、COVID-19感染者に血栓のリスクが指摘され、漢方でも活血化瘀が必要であると指摘されています。医療用の生薬で、抗血栓的な活血化瘀薬で血熱を冷ます候補にサフランがあります。サフランは現代医学的にも抗うつ作用を有することが報告されていることから、隔離などによる精神的な抑うつ傾向に対しても効果が期待できます。

— COVID-19の具体的な治療法を教えてください。

加島 まず、COVID-19の治療においての注意点として、解表法は行った方がよいですが、一般的な麻黄や桂皮などの辛温解表薬の使用は限定的で、早期から蘇葉・藿香・柴胡・細辛・厚朴・麻黄といった生薬による疏散(化湿)の治療を継続します。石膏は38℃以上の発熱が持続する場合には発病2日目以降であれば用いることも可です。

また、COVID-19で重症化する症例は虚が背景にあることが多いため、早期に補気を行います。その他、瘀血は積極的に対処し、化痰は回復期を中心に、そして回復期には気血双補を行います。

私が提唱している治療のストラテジーをお示しします(図2)。

— COVID-19に対する漢方の治療経験のご紹介をお願いします。

加島 症例は53歳の女性、主訴は発熱・咳嗽です。来院3日前に夕方から咽頭痛・咳嗽の出現、夜間の熱発(37.6℃)と悪寒戦慄があり、さらに来院前日には38.9℃の発熱がありました。近医での胸部単純写真で肺炎を疑われ、当院に救急搬送されました。翌日(day2)にCOVID-19と診断し、漢方薬による治療を開始しました。一旦は感染症指定医療機関に転送するも症状増悪のためday6に再入院となりました。

初回入院時の採血検査では、肝障害、CRP高値、リンパ球減少などの所見がみられましたが、再入院時にはリンパ球の低下、肝障害の進行に加え、CRP値の上昇(21.9mg/dL)、フェリチン値高値(675.4ng/mL)であり、COVID-GRAM(重症化予測スコア)は57.6%でした。画像所見では、両側肺野の陰影が初回入院時より広範囲に拡大していました。

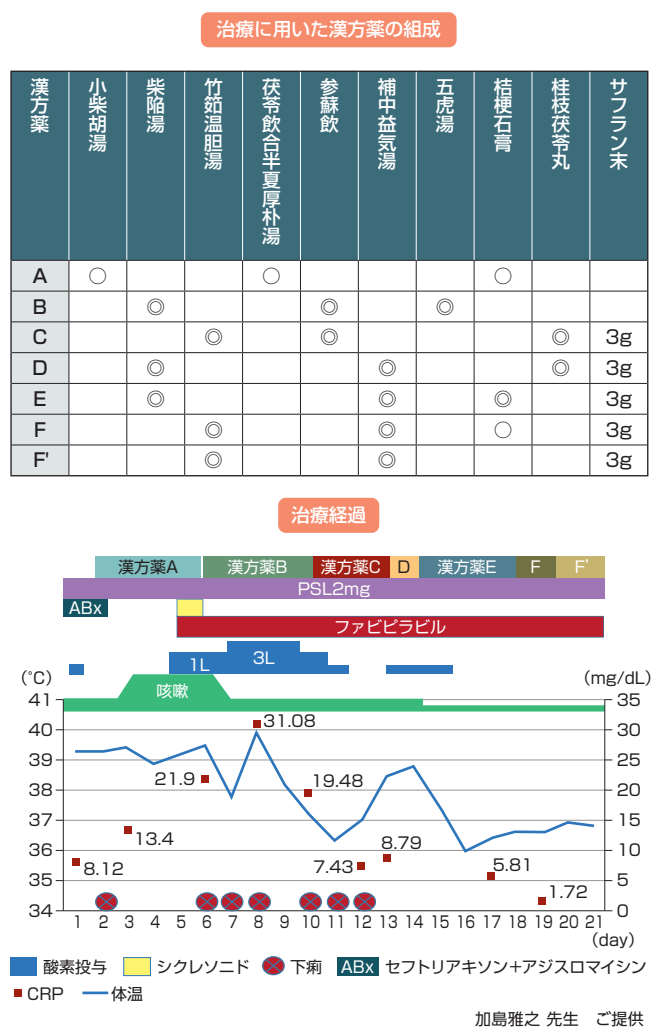
day6の夕方に漢方薬Aから漢方薬Bに変更したところ、翌日をピークに解熱し始め、CRP値も低下し、酸素需要も段階的に不要となりました。その後day14に漢方薬Cから石膏を抜いた漢方薬Dに切り替えたのですが再燃したため、再度石膏を加えるレジメン(漢方薬E)に切り替えたところ、酸素化の改善と炎症反応の改善がみられました。この患者さんはその後、症状が消失して退院され、後遺症もありません(図3)。

— COVID-19治療の考え方を教えてください。

加島 私の経験からまとめた、COVID-19の中等症以上の患者さんの治療方針を示します(図4：次頁参照)。基本処方「五虎湯+柴陷湯+半夏厚朴湯」で、重症化に伴う口腔乾燥があれば柴陷湯を柴胡桂枝乾姜湯に、下痢や胃腸障害があれば半夏厚朴湯を参蘇飲に変更します。急激な酸素低下や瘀血所見があればサフラン末を併用します。

中等症で38℃未満に解熱後に3日以上が経過した場合の基本処方は「補中益気湯+竹筴温胆湯+サフラン」で、再発熱

図3 | COVID-19の症例 -53歳女性-



激変が続く医療に対する漢方の可能性～人參養榮湯が現代医療の課題に対してできることは何か～

をきたす場合は桔梗石膏や五虎湯を併用します。

解熱後7日以上経過した回復期では、中等症以上の患者さんは気血両虚で精神的にも不安定なことから、基本処方では人參養榮湯に竹節温胆湯とサフランを組み合わせます。

― ウイルス変異後もCOVID-19治療に漢方は有用ですか。

加島 このように、COVID-19に対して漢方薬が有効であり、私は自信をもって漢方治療をお勧めしていました。ところが、α変異(2020年末～2021年5月)ではステロイド薬の反応性が悪いことが指摘されましたが、漢方薬の反応性も低下しました。漢方的な特徴として、悪化しても脈や舌の変化に乏しい、初期の増悪期は下痢と徐脈になる、段階的に悪化する例では増悪期は傷津して乾燥傾向が強い、解熱しても病態が14日目以降も増悪する、回復期に白色粘稠痰が出現し、それが再度酸素化を悪化させる、などが挙げられました。特殊なケースでは、高齢者でまったく症状がなく、突然の倦怠感と呼吸不全で発症し、ある日突然息苦しくて翌日には死亡するようなパターンです。古代ならば原因不明の突然死としか考えられないような病気です。不思議なことに、末梢循環障害がさほど強くなく、手足の末梢がやや冷たい程度

で、低酸素血症、血圧低下でも徐脈で脈もあまり変化はなく、漢方薬の反応にも特に乏しいというケースがみられました。

δ変異(2021年7月～)では、若年者が大半で特殊例は少なく、増悪期が3日目でも出現しやすく、高齢者でワクチン未接種例に特殊例がありますが、ワクチンを接種しても重症化する例もあります。

このように、α変異以降は漢方治療でも難渋するケースが多いこともお伝えします。

2. COVID-19の後遺症に対する漢方治療の可能性

― COVID-19の後遺症に対する漢方治療について教えてください。

加島 COVID-19の後遺症治療の基本的な考え方は、軽症の回復期で慢性の乾性咳嗽が残る場合には麦門冬湯、重症で呼吸困難感・易疲労感が残る場合は人參養榮湯+竹節温胆湯+サフランが第一選択です。また、不安・不眠などの精神症状が主体の方には柴胡桂枝乾姜湯を用いますが、さらに不眠が強ければ酸棗仁湯を併用します(図5)。

この他に、ブレインフォグのような、頭がぼんやりとしてやる気がでないような精神症状が続く病態が問題視されています。その治療薬の候補に小柴胡湯の加減方で柴胡百合湯という処方があります。また、ブレインフォグの病態に柴胡桂枝乾姜湯が奏効したとの症例報告もあることから、小柴胡湯の加減方でこのような病態を治療できる可能性があります。

後遺症の治療については、気血両虚が絡んでいることが多くありますので、人參養榮湯を基本に、さらにブレインフォグなどの病態をきたさないために人參養榮湯や竹節温胆湯などを回復期の早期から用いることが重要と考えています。

図4 | COVID-19(中等症以上)の治療方針

中等症以上で38°C以上発熱持続
まだ十分発汗していない場合には
第1ステージの治療し発汗後、本フロー ※ 増量が望ましい

基本処方：五虎湯+柴陷湯+半夏厚朴湯

	口腔乾燥	下痢・胃腸障害を来す
五虎湯		
柴陷湯	あり⇒柴胡桂枝乾姜湯へ	
半夏厚朴湯		あり⇒参蘇飲へ変更

急激な酸素化低下または瘀血の所見がある場合には、サフラン末3g/日を併用

中等症以上で38°C未満に
解熱後3日以上経過 ※ 症状に応じて適宜増量するのが望ましい

基本処方：補中益気湯+竹節温胆湯+サフラン1.5～3.0g/日

再発熱をきたす場合は、桔梗石膏(発熱のみ)または五虎湯(咳嗽も強い場合)を上記に追加

回復期
解熱後7日以上経過 ※ 常用量

基本処方：人參養榮湯+竹節温胆湯+サフラン0.9～1.5g/日

加島雅之 先生 ご提供

図5 | COVID-19の後遺症に対する漢方治療

- 呼吸困難感・易疲労感
人參養榮湯+竹節温胆湯+サフラン
- 慢性咳嗽
麦門冬湯
- 不眠・不安
柴胡桂枝乾姜湯(+酸棗仁湯)

加島雅之 先生 ご提供

II フレイルへの治療介入と人參養榮湯

― 高齢化が進行する現代社会においてフレイルが問題となっています。

加島 フレイルは言うまでもなく高齢化が急速に進む現代社会が抱える大きな問題であり、近年注目されているmulti-morbidityが起こりやすい状況でもあります。

フレイルは漢方医学的には、腎虚を背景にした気虚+血虚の病態と捉えることができます(図6)。このような病態に対して、漢方は様々な虚弱性に対応できることから、フレイルの介入方法の一つとして注目されています。

― フレイルに対する人參養榮湯の有用性が注目されています。

加島 フレイルは、身体的要素(サルコペニア、ロコモティ

ブシンドローム)、社会的要素(孤独、閉じこもり)、精神的要素(うつ、認知症)が同時に絡み合っています。このような多面的な問題を解決する漢方薬として人參養榮湯に大きな期待が寄せられています。

『医療衆方規矩』で人參養榮湯は、「大病の後正気疲れ、心神恍惚し面色悪しく、喜んで忘れ喜んで臥す者を治す」「按ずるに気血虚して、諸症に变ずる者は、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。此れ、薛立齋の論ぜるなり」と記されており、フレイルに対する効果が期待できる処方の一つに位置付けられます。

私は急性期病院に勤務していますが、フレイルを有する急性期疾患の患者さんを診療する機会が多くあります。一般的に急性期疾患には西洋医学的な治療法がありますが、疾病を起こしている患者さんを回復するための介入法がほとんどありません。人間が回復する過程を考えると、食べて・寝て・動いて・苦痛を除く、にたどり着きます(図7)。西洋医学的な治療でこれらを良好にコントロールすることは困難さが伴います。しかし、漢方には様々なアプローチ法があります。

その一つが人參養榮湯です。人參養榮湯は食欲を増進し消化吸収機能を高める、睡眠の質を向上する、呼吸機能を改善しCOPDにおける息切れ・倦怠感を改善する、加えて向精神効果や末梢神経の疼痛の閾値の調整作用などを有することも指摘されています。人參養榮湯は急性期疾患の回復過程をサポートする薬剤としての可能性を有することが期待されます。

Ⅰ 人參養榮湯の臨床効果を検討した結果のご紹介をお願いします。

加島 そこで、急性期疾患の回復期のフレイルに対する人參養榮湯の効果を検討しました。対象は、急性期疾患で当院に入院し、退院時から人參養榮湯を12週間服用した患者さん3例です。人參養榮湯の臨床効果は、健康関連QOLを測定するSF-36、大腿部周長、握力、血清アルブミン値、PNI(予後推定栄養指数)で評価しました。また、同時期に急性期疾患で入院し、退院後に人參養榮湯を投与せずにフォローした患者さん5例を比較対照としました。

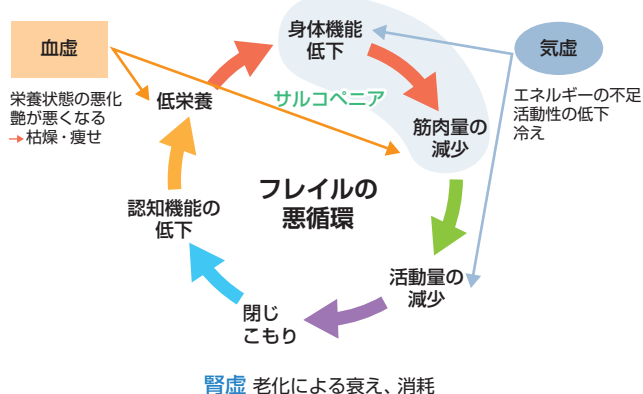


2017年11月撮影

SF-36の各尺度の推移を見ると、人參養榮湯を服用された患者さんでは4週後にはQOLの改善効果が認められており、患者さんの回復を促していることが見て取れました(図8)。また、人參養榮湯を服用された患者さんの大腿部周囲長や握力などの指標においても改善効果がみられました(図9：次頁参照)。

このように人參養榮湯は、急性疾患の回復期において、患者さんの回復をサポートする効果を有することが示唆されました。

図6 | フレイルの悪循環の漢方的な考え方



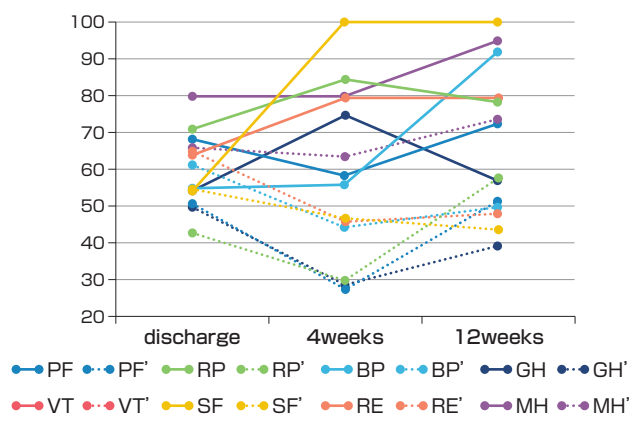
<https://www.nbs-tv.co.jp/kenkou-banzai/2018/10/post-25.php> より改変

図7 | “回復”の過程のサポート

- “食べて” ⇒ 消化管機能異常、食欲不振
- “寝て” ⇒ 不眠、低活動性せん妄
- “動いて” ⇒ 可動域制限、呼吸困難感
- “苦痛を除く” ⇒ 疼痛管理、フラッシュバック

加島雅之 先生 ご提供

図8 | SF-36の各尺度の推移(平均値)



人參養榮湯 投与3例の退院時からの推移(平均値)

PF(身体機能)、RP(日常的役割・身体)、BP(体の痛み)、GH(全体的健康感)、VT(活力)、SF(社会的機能)、RE(日常役割機能・精神)、MH(心の健康)

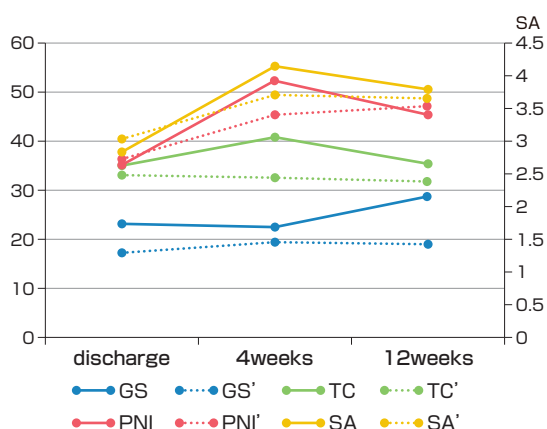
人參養榮湯 非投与5例の退院時からの推移(平均値)

PF'、RP'、BP'、GH'、VT'、SF'、RE'、MH'

Kashima M.: Front Nutr. 2021 Apr 14;8:547512.
doi: 10.3389/fnut.2021.547512. eCollection 2021

激変が続く医療に対する漢方の可能性～人參養栄湯が現代医療の課題に対してできることは何か～

図9 | 各指標の退院時からの変化(平均値)



人參養栄湯 投与3例の退院時からの変化(平均値)

GS: 握力 (kg)、TC: 大腿部周長 (cm)、SA: 血清アルブミン (g/dL)、PNI: 予後推定栄養指数

人參養栄湯 非投与5例の退院時からの変化(平均値)

GS': 握力 (kg)、TC': 大腿部周長 (cm)、SA': 血清アルブミン (g/dL)、PNI': 予後推定栄養指数

Kashima M.: Front Nutr. 2021 Apr 14;8:547512.
doi: 10.3389/fnut.2021.547512. eCollection 2021

「— これからの医療に人參養栄湯は不可欠な漢方薬ですね。

加島 今回の報告では、退院時から人參養栄湯を投与しましたが、今後は入院中から人參養栄湯を服用していただくことで、患者さんの状態がどのように改善するかを検討する必要があります。また、本調査はプラセボ対照比較試験ではないため、人參養栄湯の効果を客観的に示すためには、より大規模な無作為化比較試験を実施する必要があると思っています。

フレイル漢方薬理研究会では、世話人の諸先生がそれぞれのご専門の分野で人參養栄湯のフレイルに対する有用性を検討されており、着実に成果を上げておられます。フレイルは現代の医療環境における大きな課題です。現代医学ではフレイルに対する介入方法はありませんが、体の機能を改善・回復させる方法論を確立し、さらにはそのメカニズムを明らかにし、客観的な治療効果を確認すること、それらを世の中に示していくことが、これからの高齢者医療における大きな突破口になると考えています。

人參養栄湯は様々な疾病の回復、健康の増進に大きな役割をもたらす、フレイルという問題を解決するカギになるのではないか、さらに現在の喫緊の課題であるCOVID-19の治療における重要な治療薬の一つとして期待しています。

取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部

COMMENT



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

乾 明夫 先生

加島先生は、中国語の原典を読まれる数少ない漢方医であるが、総合内科医としての経歴を重ねてこられた。先生は、漢方の歴史は感染症との戦いであり、漢方薬はCOVID-19を含めその治療に応用しうることを、深い学識に基づき具体的にお示し頂いた。

COVID-19の重症化は高齢者に多いが、加齢によるT細胞機能の低下が易感染性やワクチン応答不良を引き起こし、インフラムエイジングとして理解されている。高齢になるとリンパ球数は低下し、胸腺や二次リンパ組織は萎縮し、免疫能は低下する。この免疫の老化が炎症状態を惹起し、老化を促進させるというもので、老化細胞の関与が示唆されている(SASP: Senescence-associated secretory phenotype)。この炎症状態はサイトカインストームと呼ばれるが、重篤なCOVID-19感染症を思わせる名称でもある。

人參養栄湯は動物モデルで、サイトメガロウイルス感染マウスの肺炎を改善し、死亡率を半減させると報告されている。ヒトの老化病態を反映するクロトー欠損マウス

では、人參養栄湯は胸腺や二次リンパ組織の萎縮を軽減し、T細胞、NK細胞、B細胞を増加させて免疫を強化し、30%近い寿命延長をもたらす。人參養栄湯はヒト幹細胞において、老化因子や炎症因子の発現を抑制し、幹細胞の増殖活性を維持させる。SASPに対しても、有用である可能性が十分に考えられる。

加島先生が示されたように、人參養栄湯は食欲不振、息切れ、疲労を始め、急性期感染症・疾患の支持療法として有用であろう。またSurvivors'burden (Science, 24 Apr, 2020: 368(6489): 35)と呼ばれる、COVID-19慢性期の様々な症状(長期呼吸障害、臓器障害、認知障害、疲労、抑うつ、フレイル)に対し、人參養栄湯の有用性が期待される。

老化と感染症、癌などは表裏一体であり、現代医学的にはGeroprotector (抗老化薬)の開発・応用として、集約されるところでもある。人參養栄湯を筆頭に、漢方薬はそのフロンティアの一角を占めるものと期待される。



－ フレイル漢方薬理研究会からのお知らせ －

第5回フレイル漢方薬理研究会学術集会 開催延期のお知らせ

phil漢方 No.84でもお知らせしておりました『第5回フレイル漢方薬理研究会学術集会』（当初の開催予定日：2021年9月18日、開催地：東京、大阪、名古屋、福岡）は、COVID-19の感染拡大の影響により延期いたしました。

開催日程が決まりましたら、改めて本研究会ホームページ、phil漢方などでご案内いたします。本会の開催を心待ちにされていた先生方にはご期待に沿えず大変申し訳ございませんが、何卒ご理解賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

フレイル漢方薬理研究会／クラシエ薬品株式会社

お詫びと訂正

phil漢方 84号（2021年7月1日発刊号）に掲載されたSpecial Interview「がん支持・緩和療法における人參養榮湯への期待～人參養榮湯がこれからの医療に果たす役割と可能性～」におきまして、参考文献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。

【参考文献】

4) 乾 明夫、高橋隆二: クロトー欠損マウスにおける補剤の寿命延長効果. phil漢方 80: 24-27, 2021
誤) phil漢方 80 → 正) phil漢方 82

phil漢方編集部

COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して 人參養榮湯が奏効した3例

末盛内科クリニック(愛知県) 伊藤 智康

COVID-19の感染拡大とともに、感染から回復後の後遺症症状の遷延が大きな問題となっている。多彩な症状を呈するCOVID-19の後遺症に対して漢方薬が有用ではないかと考え、中でも高頻度にみられる全身倦怠感を主訴とする患者に対して気血双補の人參養榮湯を投与したところ、奏効した症例を経験した。本稿では、当院が2021年2月より開設したCOVID-19後遺症外来を受診し、人參養榮湯を投与した28例の経験も含め、COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対する人參養榮湯の有用性について考察した。

Keywords COVID-19、後遺症、人參養榮湯、全身倦怠感

緒言

2020年1月に国内初の感染が確認されて以来1年半以上が経過したが、COVID-19は変異を繰り返しながら現在もなお世界の脅威となっている。感染者数の多さ、重症化した時の恐ろしさは既知の通りだが、この感染症の恐ろしいところは感染から回復後の後遺症とその症状の多彩さ、重さにもある。COVID-19は急性期が過ぎた後にも様々な症状が遷延することが明らかになっておりLONG COVIDやPost-acute COVID-19 syndromeと表現されている。

後遺症の病態は、①COVID-19の急性期症状の遷延、②ウイルス感染後疲労症候群、③集中治療後症候群、④肺、心臓への恒久的な障害、の4つが複雑に絡み合ったものであると考えられている。後遺症の症状は多彩だが、イタリアからの報告¹⁾ではCOVID-19発症後2ヵ月が経過しても87.4%の患者が何らかの症状を訴えており、倦怠感(53.1%)、呼吸苦(43.4%)の頻度が高かった。

COVID-19の国内での感染拡大を受け、当院でも発熱外来を開設し一般外来と時間的空間的動線を分けて発熱患者対応を行ってきたが、感染拡大に伴い問題となってきた後遺症について知るにつれ、その多彩な症状に対し漢方薬が有用ではと考え、2021年2月よりCOVID-19後遺症外来を開設し今現在も継続している。今回、COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して人參養榮湯が有用であった症例を経験したため報告する。

症例1 28歳 男性

【主 訴】 倦怠感、不眠

【既往歴】 なし

【職 業】 会社員

【現病歴】 2021年X月、咽頭痛、咳を自覚した。翌日に37.8℃の発熱があり近医を受診した。迅速抗原検査にて陽性判定となりホテル療養となる。療養中は咽頭痛、咳、倦怠感、頭痛、関節痛を認めたが軽快した。隔離解除後いったんは症状がなくなったため職場に復帰するもX+2月になり強い倦怠感が出現した。少し動いただけでも息が切れて通常業務を行うことが困難となり、同時期より不眠も出現したためX+3月に当院を受診した。

【経 過】 COVID-19回復後に出現した強い倦怠感であり、後遺症の病態の一つであるウイルス感染後疲労症候群と考え、倦怠感に対してクラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。初診の数日後に職場と相談の上一時休職となったが内服開始2週間後の再診時には倦怠感が軽くなってきているという自覚あり。さらに2週間後には週の半分は倦怠感を感じなくなってきたとのこと。内服開始6週間後には倦怠感はほぼ消失し復職を希望されたため復職可としたが、職場復帰の負荷による倦怠感の再燃のリスクを考え人參養榮湯の内服は継続とした。最終的に初診から10週間後の再診にて職場復帰後も倦怠感の再燃がないことを確認し、通院終了とした。以後再発の連絡はない。また、経過中に人參養榮湯が原因と考えられる副作用は認められなかった。

症例2 73歳 男性

【主 訴】 倦怠感、意欲低下、頭重感

【既往歴】 前立腺肥大

【職 業】 会社員

【現病歴】 2020年X月、発熱、咳で発症。翌日唾液PCRにて陽性判定となり、COVID-19専門病院に入院。経過中に重症化し11日間の人工呼吸器管理を受け、X+1月に退院。

重症肺炎であったため、退院後もX+4月まで退院後フォローのため同病院外来を通院していた。X+3月末頃より頭がぼーっとする、やる気がでない、怠いといった症状が出現。同時期より週3日で仕事に復帰していたが症状が辛く、仕事にならないためX+4月より休職している。X+4月末に同症状について近医を受診したが血液検査等で異常なしとのことで経過観察となっていたが、症状が改善しないためX+5月に当院を受診した。

【経 過】 重症からの回復例であったが、症例1と同じくウイルス感染後疲労症候群の症状であったためクラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。内服開始2週の時点では明らかな症状の改善は認められなかったが、内服開始4週で倦怠感の軽減を自覚するようになった。内服開始8週で頭重感は消失、倦怠感はさらに軽減した。内服開始12週で倦怠感はわずかに残るが体力はほぼ元通りというところまで改善し、復職を検討できる段階にきている。現在も継続加療中である。また、経過中に人參養榮湯が原因と考えられる副作用は認められていない。

症例3 29歳 男性

【主 訴】 倦怠感、遷延する咳

【既往歴】 なし

【職 業】 会社員

【現病歴】 2021年X月、家族が発熱しPCRで陽性判定を受け、濃厚接触者に認定された。その翌日に咽頭痛、咳が出現しPCRを受け陽性判定となる。ホテル療養が終了し隔離解除となったのち数日で職場に復帰したが、入社後2時間程度で座っていられないほどの強い倦怠感に襲われ即日休職となった。休職後も遷延する咳と強い倦怠感が持続しているためX+1月に当院受診となった。

【経 過】 COVID-19発症から比較的に日が浅いため、COVID-19の急性期症状の遷延と隔離・安静による体力低下がメインの病態と考えられたためクラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。内服開始1週間で倦怠感は著明に改善したため半日勤務で職場に復帰したとのこと。COVID-19からの回復後に遷延していた咳も2週間の内服でほぼ消失した。念のため人參養榮湯は継続としていたが、初診から1ヵ月の時点で症状がなくなったため内服を中止とし通院終了とした。以後再発の連絡はない。また経過中人參養榮湯が原因と考えられる副作用は認められなかった。

考 察

COVID-19の後遺症は、COVID-19に罹患し回復後も持続する諸症状の総称であり、倦怠感、呼吸苦、味覚・嗅覚障害、脱毛、不眠、意欲低下、長引く風邪症状など様々な症状を呈する。現段階では後遺症の原因は不明で、病態としては前述の4つが複雑に絡み合ったものと定義付けられている。

多彩な症状の中でも『倦怠感』は日本を含む各国からの報告²⁻⁴⁾において多くの割合を占めており、後遺症診療において主となる症状と考えられる。

COVID-19の後遺症の症状には、漢方医学的視点から気血両虚で説明可能な症状が多くあるため、気血双補が可能な人參養榮湯が有用と考えた。また、『和剤局方』の記述においてCOVID-19の後遺症に似た症候が記載されているものがある。以下に原文を示す。

『積労虚損、四肢沈滞、骨肉酸疼、吸々少気、行動喘嗽、小腹拘急、腰背強痛、心虚驚悸、咽乾唇燥、飲食味無く、陰陽衰弱、悲憂惨戚、多臥少起、久しき者は積年、急なるものは百日にして、漸く瘦削に至り、五蔵の気竭き、振復すべきこと難きを治す。また肺と大腸と俱に虚し、咳嗽、下痢、喘乏少気、嘔吐、痰涎を治す。』

『積労虚損』、『四肢沈滞』、『多臥少起』は“全身倦怠感”、『吸々少気』、『行動喘嗽』、『喘乏少気』は“呼吸苦”、『飲食味無く』は“味覚障害”などCOVID-19の後遺症症状に一致するものが多い。以上を根拠として、今回は証を考慮せず、倦怠感を主訴とする症例に対し人參養榮湯を投与した。

当院の後遺症外来には2021年2月の開設以来、53名の方々が後遺症の相談で来院された。そのうちPCR検査、抗原検査でCOVID-19の確定診断を受けた48名の患者背景を表1-1に示す。男女比は23：25で性差はなく、平均年齢は40.9歳だが10歳から83歳までと年齢の幅は広い。COVID-19自体の重症度としては軽症が41名、中等症が5名、重症が2名で軽症患者が85%を占めていた。自覚症状については表1-2に示したが、多彩な症状を呈し、且つ2つ以上の症状を有する症例が42例(87.5%)と大半を占めていた。その中でも倦怠感28例(58.3%)と他の報告と同様で半数以上を占めていた。

表1-1 当院を受診したCOVID-19の後遺症患者の背景

患者背景 (n=48)	
男女比	M:F=23:25
年齢(Mean±SD, range)	40.9±15.9, 10-83
重症度(軽症:中等症:重症)	41:5:2
COVID-19発症から初診までの期間(日)(Mean±SD, range)	55.6±46.5, 8-180

表1-2 自覚症状

症状	人数	%
咳	11	22.9
痰	5	10.4
咽頭痛	5	10.4
胸痛	6	12.5
呼吸苦	12	25.0
味覚障害	11	22.9
嗅覚障害	15	31.3
頭痛	6	12.5
関節痛	1	2.1
全身倦怠感	28	58.3
脱毛	5	10.4
不眠	9	18.8
意欲低下	13	27.1
記憶力低下	4	8.3
集中力低下	11	22.9

2つ以上の症状の重複 42人(87.5%)

今回提示した3例はCOVID-19の重症度、発病からの期間など背景が異なるが、いずれも人參養榮湯の内服開始後に倦怠感の症状の改善を認めた。

倦怠感を主訴とした28例に対しては全例に人參養榮湯の内服を開始、28例中通院を自己中断した4例と、初診から2ヵ月未満の3例を除いた21例において初診から2ヵ月の時点で治療効果判定を行った(表2)。効果判定は“著効”、“効果あり”、“不変”の3段階でアンケート形式にて評価を行った。内訳は“著効”が5例、“効果あり”が11例、“不変”が5例であり、奏効率は76.2%と一定の効果を確認した。全28例において人參養榮湯が原因と考えられる副作用は認められていない。

有効例(“著効”と“効果あり”)と無効例の背景を比較したが(表3)、性別、年齢、初診までの期間において両群に明らかな有意差は認めず、有効例・無効例の決め手となる要因は今回の検討では不明であった。

症例数が少ないため今後も症例の蓄積が必要であるが、人參養榮湯はCOVID-19の後遺症症状の全身倦怠感に対して有用である可能性が示唆された。

表2 初診から2ヵ月時点での人參養榮湯の治療効果

	著効	効果あり	不変
人数	5	11	5

表3 有効例と無効例の背景の比較

	有効例	無効例	p
性別(M:F)	10:6	3:2	N.S.
年齢(平均±SD)	39.8±5.8	43.8±19	N.S.
初診までの期間(日)	75.4±57.7	53.1±40.3	N.S.

【参考文献】

- 1) Carfi A, et al.: Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA 324; 603-605, 2020
- 2) Garrigues E, et al.: Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. J infect 81; e4-e6, 2020
- 3) Miyazato Y, et al.: Prolonged and Late-Onset Symptoms of Coronavirus Disease 2019. Open Forum Infect Dis 7; ofaa507, 2020
- 4) Huang C, et al.: 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet 397; 220-232, 2021

漢方薬が奏効した新型コロナ後遺症の経験

医療法人社団創友会 ヒラハタクリニック(東京都) 平畑 光一

新型コロナ後遺症が多数報告されているが、発症メカニズムは明確になっていない。そのため、現時点での治療は対症療法が中心となっている。新型コロナ後遺症により生じる様々な症状のうち、最も多い全身倦怠感が悪化すると一生治療することができない筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群(ME/CFS)に移行する可能性があり、移行を防ぐことが重要となる。全身倦怠感の改善とともに他症状の改善も期待できる人參養榮湯を投与したところ、奏効した症例を経験したので報告する。

Keywords 新型コロナ後遺症、全身倦怠感、人參養榮湯

はじめに

現在、新型コロナ感染症(COVID-19)の新規陽性者数が増え続けている中、急性期の症状に引き続く新型コロナ後遺症に悩まされている方が多くいる。英国国家統計局は、感染者の10人に1人が12週間以上続く新型コロナ後遺症に苦しめられると報告している¹⁾。本邦では2021年8月時点で100万人をゆうに超える感染者が報告されており、10万人以上の新型コロナ後遺症患者が存在している計算になる。適切な検査が受けられず、COVID-19感染が確定されていない方々を含めれば、さらにその数は膨大なものになると考えられる。

当院では2020年3月から新型コロナ後遺症(PCR検査などでCOVID-19感染が確認されていない症例も含む)の患者を2,300例以上経験している。オンライン診療も取り入れており、その際は「新型コロナ後遺症チェックシート」を用いて診断を行っている。治療法として、上咽頭擦過療法などの有効性が認められるものの、万人に効くというわけではなく、また、地域によっては上咽頭擦過療法を施行している医療機関がない場合もあり、同療法だけで治療が完結するというわけでは決してない。漢方を中心とした内服による治療が有効である例は多く、上咽頭擦過療法のような物理的な治療法に加えることで、多くの患者の苦痛を改善することが可能となる。

新型コロナ後遺症の症状は様々あるが、その中でも全身倦怠感が最も多い。当院では93.6%の患者に全身倦怠感が生じている²⁾。強い倦怠感を訴える患者では、気血両虚を呈していると考えられる症例は多く、気血両補剤を用いる機会は非常に多い。気血両補剤には十全大補湯や人參養榮湯がある。臨床的な印象として、10~20歳代の患者に

は十全大補湯が、40歳代以上の患者には人參養榮湯がよく効くケースが多いように感じている。

今回、人參養榮湯投与により改善した症例を経験したので報告する。

症例1

41歳 男性 身長 177cm 体重 68kg

【主 訴】 倦怠感、思考力低下、落ち込み、嗅覚障害、不眠、食欲不振、体の痛み、息苦しさ

【現病歴】 2020/11に新型コロナ感染症を発症。PCR陽性となり、入院加療となった。

退院後も強い倦怠感、思考力低下が続いたため、2021/3/30に当院を受診した。

【初診時における検査所見】 採血では血算、肝腎機能、甲状腺機能、抗核抗体、亜鉛等すべて正常。

【漢方医学的所見】 舌苔黄色、水毒あり、瘀点あり、舌下静脈怒張あり、冷えあり。

【経 過】 2021/3/30初診時、当帰芍薬散エキス7.5g/日と真武湯エキス7.5g/日を処方した。約1ヵ月後の5/7受診時、だるさの頻度と強さが減っていたが、舌苔黄色~黄褐色で水毒があり、軽度の舌下静脈怒張があったため、当帰芍薬散エキスを加味帰脾湯エキス7.5g/日に変更し、加味帰脾湯エキスと真武湯エキスを処方した。約2ヵ月後の6/30受診時には、水毒が改善しているようであったが、倦怠感以外の多彩な症状も遷延しているため、真武湯エキスから人參養榮湯エキス7.5g/日に変更し、加味帰脾湯エキスと人參養榮湯エキスを処方した。その後1ヵ月後の7/27受診時には、不眠、落ち込みの訴えが消失した。上咽頭擦過療法は7/21に1回だけ試行した(表1:次頁参照)。

症例2

46歳 男性 身長 170cm 体重 60kg

【主 訴】 嗅覚障害、味覚障害、息苦しさ、食欲不振、倦怠感、発熱、動悸、思考力低下、落ち込み、頭痛、体の痛み

【現病歴】 2021/1に新型コロナウイルス感染症を発症。PCR検査で陽性となり、ホテル療養となった。その後も嗅覚障害や味覚障害、息苦しさ、食欲不振が強く、新型コロナ後遺症を疑い、2021/3/13に当院を受診した。

【初診時における検査所見】 採血では亜鉛が70 μ g/dLと低値だった以外は血算、肝腎機能、甲状腺機能、抗核抗体等すべて正常。

【漢方医学的所見】 舌苔やや黄色、裂紋あり。

【経 過】 2021/3/13初診時、十全大補湯エキス7.5g/日とランソプラゾール30mgを2週間分処方した。しかし、3/27受診時も裂紋が強く、舌苔がややあり、脈はやや虚証であることから、人參養榮湯エキス9.0g/日を追加投与した。その2週間後の4/14受診時も、人參養榮湯エキスでは大きな症状改善がなく、裂紋があり、軽度の水毒、脈はやや実証であったことから、人參養榮湯エキスを五苓散エキス7.5g/日に変更することとした。1ヵ月後の5/12受診時、食欲不振が悪化していたため、五苓散エキスを四君子湯エキス7.5g/日に変更したが、約3週間服用しても良い時と悪い時を繰り返し、週に2日くらいほとんど動けな

かった。そこで、6/2受診時に十全大補湯エキスから人參養榮湯エキス7.5g/日に変更、スルピリド50mgを追加投与した。3週間後の6/29受診時、人參養榮湯エキスを飲んでから食欲が出て身体が元気になったと自覚された。全く動けない状態だったが、食欲だけでなく全身の強い倦怠感などもかなり改善し、まもなく復職予定である。2021/3月から、他院にて上咽頭擦過療法を併用している(表2)。

考 察

現時点における新型コロナ後遺症の報告として他にも多数ある。イタリアにおける143人の患者調査では、回復後(発症から平均2ヵ月後)に87%が何らかの症状を訴えており、32%の患者で1~2つの症状、55%の患者で3つ以上の症状がみられていた。特に頻度が高かったのは、倦怠感や呼吸困難であった。その他、関節痛、胸痛、咳嗽、嗅覚障害、目や口の乾燥、鼻炎、結膜充血、味覚障害、頭痛、喀痰、食欲不振、咽頭痛、めまい、筋肉痛、下痢など様々な症状が確認されている³⁾。米国での電話調査では270人の患者のうち、35%が診断から2~3週間経過後も「普段の健康状態に戻っていない」と回答し、高齢者や基礎疾患のある人で症状が遷延しやすい傾向にあった⁴⁾。フランスの電話調査では120人の回復者(発症から約110日後)のうち、約30%に記憶障害、睡眠障害、集中力低下などの症状がみられた⁵⁾。日本国内の複数の調査(厚生労働科学特

表1 症例1 NRSでの症状の経過

問診日	PS	倦怠感	発熱	頭痛	体の痛み	息苦しさ	食欲不振	不眠	落ち込み	思考力低下	嗅覚障害
2021/3/30	3	8	0	0	2	1	2	5	7	8	6
2021/4/14	3	7	1	0	5	0	0	4	2	7	6
2021/5/7	3	6	0	0	4	0	0	3	2	4	5
2021/6/2	3	5	0	2	0	0	0	3	4	7	8
2021/6/30	2	5	0	0	0	0	0	3	4	6	6
2021/7/27	3	5	0	0	0	0	0	0	0	4	5

表2 症例2 NRSでの症状の経過

問診日	PS	倦怠感	発熱	頭痛	体の痛み	息苦しさ	動悸	食欲不振	不眠	落ち込み	思考力低下	脱毛	嗅覚障害	味覚障害
2021/3/13	3	5	5	2	2	6	5	6	0	3	5	0	10	9
2021/3/27	7	7	5	1	0	3	0	3	0	3	0	3	7	7
2021/4/14	5	5	3	0	0	3	0	3	0	3	3	0	5	5
2021/4/28	6	6	6	0	2	2	0	2	0	2	2	0	5	5
2021/5/12	5	6	5	0	0	3	0	5	0	3	3	0	5	5
2021/6/2	6	5	2	0	0	2	0	4	0	2	2	0	5	5
2021/6/22	2	3	2	0	0	2	0	2	1	1	1	0	3	5
2021/6/29	2	2	2	0	0	1	0	1	0	1	1	0	4	4
2021/7/16	2	3	1	0	0	0	1	3	1	1	2	0	4	4
2021/7/30	1	2	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	4	4

※症状がなかった項目は省く

別研究事業)⁶⁾では、中等症以上の患者512名を対象に退院後3ヵ月の時点で検討すると、肺機能低下(特に肺拡散能)が遷延していた。また、軽症者を含む525名において、診断後6ヵ月の時点で約80%は罹患前の健康状態に戻ったと自覚していたが、一部の症状が遷延すると、生活の質の低下、不安や抑うつ、睡眠障害の傾向が強まることがわかった。嗅覚・味覚障害を認めた119名において、退院後1ヵ月までの改善率は嗅覚障害60%、味覚障害84%であった。

このように多数の新型コロナ後遺症が報告されているが、新型コロナ後遺症が発症するメカニズムが明確になっていない。そのため、現時点での治療は対症療法が中心となっている。新型コロナ後遺症により生じる様々な症状のうち、最も多いのが全身倦怠感である。全身倦怠感を訴える患者のなかには、労作の数時間から数日後に強い倦怠感等が急激に現れる方がいる。この症状はPEM (Post-exertional malaise)と言われている。PEMが出現しているにも関わらず無理をすると、強い倦怠感から2～3日寝込む現象、すなわちクラッシュと呼ばれる症状が出現する。クラッシュを繰り返すと、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群 (ME/CFS : Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome)に移行しやすいことが知られており、ME/CFSに移行してしまうと、ほとんどのケースで一生治癒することがないことが知られている。そのため、新型コロナ後遺症の診療にあつては、ME/CFSへの移行を阻止することを念頭に置かなければならない。現在、米国などは1,000億円以上の国家予算をかけて新型コロナ後遺症、ME/CFSについての研究が進められている⁷⁾。ME/CFSへの移行を防ぐのに最も大切なことは、「倦怠感が生じない生活をしてもらう」「無理をしないでいただく」ということである。安易な運動療法は禁忌であり、慎重な対処が求められる。

そこで漢方という選択肢もある。証(患者の性質や状態)を元に処方することができるのが漢方の利点であり、当院では様々な症状の緩和に役立てている。今回選択した気血両補剤の人参養榮湯は、典拠となる「和剂局方」に慢性的消耗状態での四肢のたるさや全身の痛み、腰背部痛や動悸、息切れ、抑うつ、味覚異常などの症状が適応となることが示されており⁸⁾、新型コロナ後遺症と重なる症状が多い。過去の研究では構成生薬の白朮には抗うつ作用⁹⁾、陳皮には抗不安作用¹⁰⁾、遠志には抑うつ改善作用¹¹⁾が報告されており、これらの作用が症例1の精神症状の改善に寄与したと考えられる。また、人参の抗疲労作用¹²⁾や、人参養榮湯にはグレリン応答性もしくは非応答性のNPY/AgRP

ニューロンの活性化が報告されており¹³⁾、これらの作用が疲労感や食欲不振の改善に寄与したものと考えられた。さらに、人参養榮湯はNK活性増強作用を有する報告があり、免疫賦活化を認めている¹⁴⁾。

以上のことから、倦怠感をはじめとする新型コロナ後遺症の治療薬として人参養榮湯は期待できると考えられる。漢方薬は、たとえME/CFSに移行してしまったとしても、症状の軽減を図ることはできる。なかなか治療効果が得られる方剤が見つからない場合であっても「なんらかの治療を試している」ということ自体が患者を精神的な苦痛や自死から守ることにつながる。

【参考文献】

- 1) Office for National Statistics The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications 16 December 2020 <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
- 2) 平畑光一: 新型コロナ後遺症 完全対策マニュアル. 宝島社. 2021
- 3) Carfi A, et al.: Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA 324: 603-605, 2020
- 4) Mark W. Tenforde, et al.: Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network_United States, March-June 2020. Morbidity and Mortality Weekly Report 69: 993-998, 2020
- 5) Eve Garrigues, et al.: Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. Journal of Infection 81: e4-e6, 2020
- 6) 第39回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料 2021.6.16 <https://www.mhlw.go.jp/content/000815065.pdf>
- 7) Cort Johnson, et al.: Congress Approves Over a Billion Dollars to Study Long-COVID: Implications for ME/CFS <https://www.healthrising.org/blog/2020/12/24/congress-billion-covid-19-long-haulers/>
- 8) 後山尚久(編): 方剂別 はじめての漢方100. 診断と治療社, 東京: 166, 2013
- 9) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- 10) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用ー抗不安作用に関してー. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 11) Hu Y, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 12) 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ー第2報 肉体運動負荷モデルでの検討ー. 日本薬学会第129年会要旨集 4: 274, 2009
- 13) 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
- 14) 乾 明夫 ほか: クロトー欠損マウスにおける補剤の寿命延長効果 phil漢方 82: 24-27, 2021

婦人科疾患術前の貧血治療における 人參養栄湯の有用性の検討

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学教室(大阪府) 八木 太郎、澤田 健二郎

婦人科疾患で手術予定の患者における貧血の罹患率は高く、手術後入院期間の延長・再入院や合併症罹患の危険因子である。また、精神状態の変調は手術で入院予定の患者における手術のアウトカムの悪化などにつながる。そこで、手術前の貧血治療において、鉄剤に加えて人參養栄湯を併用投与することによる貧血症状の改善効果、手術前の身体的・精神的な不定愁訴に対する治療効果を鉄剤単独投与群と比較検討したところ、人參養栄湯を併用することにより、貧血に加えて疲労感・不安感の改善効果が認められた。

Keywords 人參養栄湯、貧血、倦怠感、不安感

はじめに

貧血は非常に一般的な疾患であり世界人口の30%以上、特に婦人科疾患のため手術を予定している患者の50%程度が罹患していると報告されている^{1, 2)}。婦人科疾患患者においては、ほとんどが過多月経、不正出血などを背景とした鉄欠乏性貧血を呈する。また術前の貧血は手術のアウトカムや術後合併症にも影響し、非心臓手術患者の術後30日の死亡率は非貧血群と比べて貧血群で有意に高く術後合併症率においても同様の結果であったとする報告³⁾や、腹腔鏡下子宮摘出術後において術前の貧血は手術後の入院期間の延長、再入院および術後合併症の罹患率を高める危険因子であるとする報告⁴⁾などがある。

一方で、不安や気分の落ち込みといった精神状態の変調は手術で入院予定の患者の25~80%でみられ、年齢が若いこと、女性であること、睡眠不足であること、初回手術であること、癌の既往があること、婦人科もしくは美容整形手術であること、全身麻酔であること、などがリスク因子であると報告されているが⁵⁾、このような精神状態は不眠や疲労感といった不定愁訴につながる可能性があり⁶⁾、さらに手術のアウトカムの悪化^{7, 8)}や術後合併症の増加^{9, 10)}、術後疼痛の増大¹¹⁾につながると報告されている。

さらにこれらを改善させることで周術期のアウトカムを改善させられる可能性がある^{1, 2, 5)}。

人參養栄湯(以下、NYT)は、これまでに貧血に対する有効性^{12, 13)}に加えて、疲労感に対する有効性¹⁴⁻²⁰⁾や、不安感やうつ病、アルツハイマー病、パーキンソン病などでみられる無気力・無情動性といった精神症状に対する有効

性²¹⁻²⁵⁾が動物実験から臨床研究において報告されている。以上から手術前の貧血に加えて身体的・精神的な不定愁訴に対しても有効性が期待されるが、婦人科疾患術前の貧血および付随する不定愁訴に対してNYTを投与し、その治療効果を前向きに検討した報告は数少ない。

そこで、本研究は婦人科疾患の術前に貧血を認めた症例に対して、鉄剤に加えてNYTを投与し、貧血の改善効果および手術前に訴える不定愁訴に対する治療効果およびその安全性を評価することを目的とした。

対象と方法

当院産婦人科を受診し婦人科疾患のため手術を予定された20歳以上の患者で、術前のHb値が11.0g/dL未満の貧血があり婦人科疾患以外に貧血の原因となりうる疾患を有していないものを対象とした。対象患者に、鉄剤(クエン酸第一鉄ナトリウム)100mg/日もしくは同量の鉄剤とクラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日の併用を行い、鉄剤を単独投与した鉄剤単独群とNYTの併用を行ったNYT併用群で比較検討した。また全ての対象患者に対し文書によるインフォームドコンセントを実施し、試験に同意した対象患者を、乱数表を用いて鉄剤単独群とNYT併用群の2群に1:1に無作為割付した。

評価方法として、有用性の評価は、Hb値、Ht値、血清Fe値、血清フェリチン値、Cancer Fatigue Scale(CFS)、ピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI)および不安に対する視覚的評価スケール(Visual Analogue Scale for Anxiety; VAS-A)の治療前

後の群内比較およびそれぞれの変化量の群間比較で行い、有害事象についても検討した。

CFSは15項目からなる疲労の程度を測るスケールであり、身体的倦怠感・精神的倦怠感・認知的倦怠感の3つの下位尺度から構成され、合計スコア(総合的倦怠感)が高いほど疲労感が強いことを意味する²⁶⁾。

PSQIは18項目からなる質問紙であり、睡眠の質・睡眠時間・入眠時間・睡眠効率・睡眠困難・眠剤使用・日中の眠気などによる日常生活への支障の7つの下位尺度から構成され、得点が高いほど睡眠が害されていると判定される。汎用性の高い睡眠指標として評価されている²⁷⁾。

VAS-Aは100mmの直線からなり、左端(0mm)は全く不安を感じない状態を、右端(100mm)は想像できる最も不安な状態を表している。周術期の不安を評価する指標として有用である^{28, 29)}。

統計学的解析には、JMP 16.0.0(SAS Institute Inc.,

表1 患者背景

	鉄剤単独群(12例)	NYT併用群(13例)	p値
年齢(歳)	42.9 ±4.5	45.3 ±8.7	n.s.
BMI(kg/m ²)	21.1 ±2.6	22.4 ±2.8	n.s.
投与期間(日)	31.4 ±13.7	36.8 ±22.5	n.s.
原疾患(重複あり)	【良性】 子宮筋腫: 4例 内膜症性嚢胞: 1例 卵巣腫瘍: 2例 卵巣嚢腫: 1例 子宮頸部嚢胞性病変: 1例 粘膜下筋腫: 1例 【悪性】 子宮頸癌: 2例 卵巣癌: 1例 子宮体癌: 2例 子宮頸部肉腫: 1例	【良性】 粘膜下筋腫: 1例 子宮筋腫: 4例 内膜症性嚢胞: 2例 卵巣腫瘍: 2例 子宮内膜症: 1例 【悪性】 子宮頸癌: 2例 卵巣癌: 2例	
月経の有無	未閉経: 12例	未閉経: 12例 閉経: 1例	n.s.
ホルモン療法	なし: 9例 あり: 3例(レルゴリクス)	なし: 11例 あり: 2例(レルゴリクス、 リュープロレリン酢酸塩)	n.s.

Mean±SD, Wilcoxon rank sum test or Fisher's exact test

表2 投与前後の推移

		鉄剤単独群(12例)			NYT併用群(13例)		
		投与前	投与後	p値	投与前	投与後	p値
Hb(g/dL)		9.9±0.9	11.8±1.3	0.0008	9.8±1.0	12.0±1.2	0.0002
Ht(%)		32.4±1.9	36.9±3.2	0.0017	32.8±2.0	38.1±3.6	0.0002
Fe(μg/dL)※		58.0±55.2	121.1±81.0	n.s.	26.5±21.9	73.7±39.1	0.028
フェリチン(ng/mL)※		13.0±12.2	20.1±11.0	n.s.	65.7±150.6	85.0±176.0	0.028
CFS	身体的	5.5±4.0	3.8±3.4	n.s.	8.1±5.2	3.2±2.7	0.002
	精神的	6.8±2.8	6.8±2.1	n.s.	9.2±3.2	6.5±2.8	0.045
	認知的	3.6±4.1	1.8±2.4	n.s.	3.2±2.9	1.2±1.7	0.0039
	総合	15.9±8.5	12.4±5.4	n.s.	20.5±8.9	10.8±5.7	0.0005
VAS-A(mm)		35.8±29.4	30.4±27.0	n.s.	46.5±25.3	23.1±19.9	0.001
PSQI		4.7±1.7	4.6±1.5	n.s.	5.8±3.0	4.8±3.0	n.s.

※鉄剤単独群 n=10, NYT併用群 n=6
Mean±SD, Wilcoxon signed rank test

Cary, NC, USA)を用いて、適宜Wilcoxon signed rank test, Wilcoxon rank sum testあるいはFisher's exact testで検定した。p<0.05を統計学的有意差ありとした。値は平均値(mean)±標準偏差(standard deviation; SD)で示した。

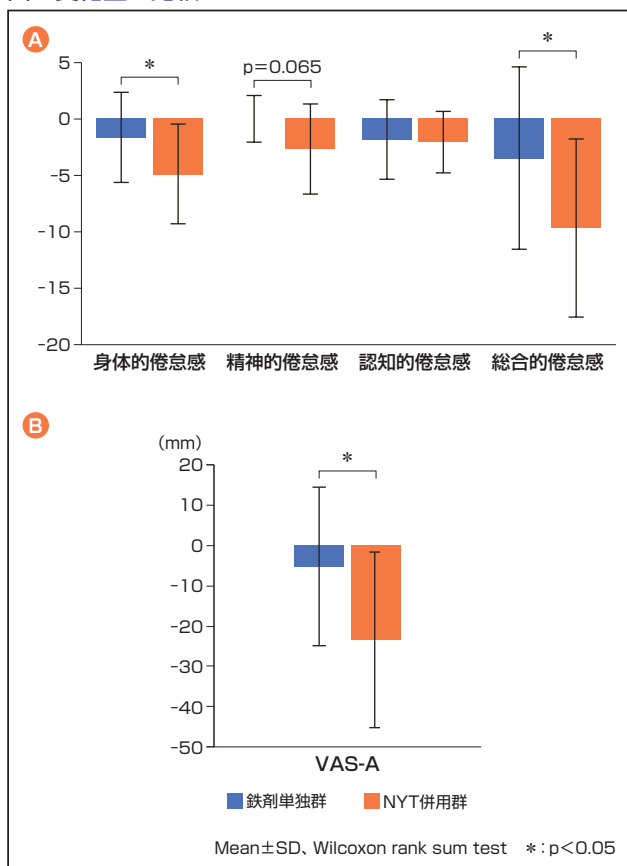
結 果

同意を得られた対象症例は32例であり、最終的に評価が可能であった鉄剤単独群12例およびNYT併用群13例を解析し検討した。

対象患者の患者背景を表1に示す。これらの項目には両群間で統計学的な差を認めなかった。鉄剤単独群では、治療前後で比較すると、治療後でHb値およびHt値の有意な上昇を認めたが、CFSやVAS-A、PSQIには統計学的な差を認めなかった。一方でNYT併用群では、治療前後で比較すると、治療後でHb値とHt値の有意な上昇に加えて、CFSの有意な低下(身体的倦怠感、精神的倦怠感、認知的倦怠感、総合的倦怠感)およびVAS-Aの有意な低下を認めた。PSQIに関しては、治療前後で統計学的に有意な差を認めなかった。また、血清Fe値および血清フェリチン値は、実測値のある鉄剤単独群10例、NYT併用群6例において治療前後で比較すると、治療後でNYT併用群でのみ有意な上昇がみられた(表2)。

投与前後の各評価項目の変化量について両群間の比較では、Hb値、Ht値、認知的倦怠感、PSQIにおいては2群間で有意差はなかったが、身体的倦怠感(−1.7±4.0 vs. −4.9±4.4)、総合的倦怠感(−3.5±8.1 vs. −9.7±7.9)ではNYT群で有意に減少量が大きく、精神的倦怠感(0±2.1 vs. −2.7±4.0)では同様の傾向を認めた(p=0.065)(図A: 次頁参照)。VAS-A(−5.3±19.7 vs. −23.5±21.7)は、NYT併用群で有意に減少量が大きかった(図B: 次頁参照)。本期間中、NYT併用群で肝機能障害が1例にみられた。

図 変化量の比較



考 察

本研究では、術前の貧血治療において、鉄剤に加えてNYTを併用投与することにより、貧血症状の改善に加えて、術前の身体的・精神的な不定愁訴に対する治療効果の検討を行った。貧血に対しては、Hb値、Ht値において鉄剤単独群、NYT併用群ともに有意な上昇を認め、さらにNYT併用群においてのみ血清フェリチン値の有意な上昇を認めた。一方で不定愁訴に対しては、NYT併用群でのみ疲労感の指標であるCFSにおいて身体的・精神的・総合的な疲労感およびVAS-Aの有意な改善がみられ、鉄剤単独群と比較しても統計学的に有意な改善を認めた。疲労感や不安は貧血との関連も強く、婦人科手術の術前の貧血治療における鉄剤に加えてのNYT併用療法の有用性が示唆された。

NYTは、骨髄多能性造血幹細胞に対する分化促進作用を有し骨髄造血を促進することが報告されており³⁰⁻³²⁾、臨床的にも貧血への有効性が示されている^{12, 13)}。つまり鉄剤とは異なる機序での貧血治療であるため鉄剤治療との増強効果が期待されるが、今回の検討では鉄剤単独群とNYT併用群で貧血改善効果に統計学的な有意差は認めなかった。原因としては、婦人科疾患の特性として患者の元

来の全身状態がそれほど悪くないために鉄剤の単独投与でも速やかな貧血の改善がみられること、今回検討した症例にHb<8g/dLの重症例が1例のみであったこと、などが考えられた。

その一方で手術を受ける患者は、術後疼痛や合併症、手術結果への不安や家族の心配などの精神的苦痛を感じるほか、療養環境に対する不慣れや非日常的な生活時間とのズレなどのストレスを受けており、これらが手術前の身体・精神症状に影響を及ぼし疲労感などの不定愁訴につながると考えられる^{5, 6)}。一般的には患者教育や医療者あるいは家族とのコミュニケーションが重要であり、抗不安薬の効果は限定的で確立された薬物療法がないのが現状である^{5, 33)}。今回の術前の不安感及び疲労感に対するNYTの有効性はそれを打破する試金石となる可能性がある。さらに疲労感の原因として、まずは貧血そのものの存在が重要な要因であり貧血の改善によっても疲労感が改善する³⁴⁾が、今回の検討では鉄剤単独群では倦怠感(CFS)と不安感(VAS-A)の有意な改善を認めず、NYTを併用することで著明な倦怠感の改善と不安の解消を認めた。このことはNYTの鉄剤との併用により単なる貧血の血液データ上の改善効果にとどまらず、身体症状、精神症状へも有効であったことを示唆する。

NYTの構成生薬において、人參に抗疲労作用^{35, 36)}、五味子には骨格筋のPGC-1 α を介した疲労回復作用³⁷⁾が報告されているほか、陳皮には抗不安作用³⁸⁾、遠志には鎮静・催眠作用³⁹⁾が報告されている。さらにNYTでは、抗うつ作用⁴⁰⁾やアパシー様モデルマウスにおけるアパシー症状を改善することが報告されており⁴¹⁾、これらにより身体症状、精神症状の改善効果が得られたのではないかと推察する。

日常臨床においては術前の患者の訴える様々な不安や不定愁訴などに対して抗不安薬が選択肢として考慮されるが、依存性や眠気、めまい、倦怠感といった副作用が懸念される。その一方で、NYTには依存性や眠気といった副作用がなく、高齢者でも安全に使用できる可能性がある²⁰⁾。今回の検討でも副作用はNYT併用群での軽度肝機能異常1例のみであり安全に使用できたと考えている。

以上、婦人科疾患における術前の貧血に対して、鉄剤に加えてNYTを併用することにより、貧血の改善に加えて、疲労感・不安感の有意な改善を認めた。貧血を改善することにより術後の合併症の頻度を減らす可能性のみならず、疲労感・不安感の改善は術後の患者の回復・QOLに直結するため、この併用療法は婦人科診療において有効な治療の選択肢であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) Neef V, et al.: Current concepts in the evaluation and management of preoperative anemia. *Curr Opin Anaesthesiol* 34; 352-356, 2021
- 2) Muñoz M, et al.: Pre-operative anaemia: Prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 13; 370-379, 2015
- 3) Musallam KM, et al.: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378; 1396-1407, 2011
- 4) Tyan P, et al.: The effect of anemia severity on postoperative morbidity among patients undergoing laparoscopic hysterectomy for benign indications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99; 112-118, 2020
- 5) Stamenkovic DM, et al.: Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva Anesthesiol* 84; 1307-1317, 2018
- 6) Husain M, et al.: Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clin Med (Northfield Il)* 21; 13-18, 2021
- 7) Cserép Z, et al.: The impact of preoperative anxiety and education level on long-term mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 7; 86, 2012
- 8) Székely A, et al.: Anxiety Predicts Mortality and Morbidity After Coronary Artery and Valve Surgery-A 4-Year Follow-Up Study. *Psychosom Med* 69; 625-631, 2007
- 9) Britteon P, et al.: Association between psychological health and wound complications after surgery. *Br J Surg* 104; 769-776, 2017
- 10) Hirschmann MT, et al.: The unhappy total knee arthroplasty (TKA) patient: higher WOMAC and lower KSS in depressed patients prior and after TKA. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 21; 2405-2411, 2013
- 11) Sobol-Kwapinska M, et al.: Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 20; 1573-1586, 2016
- 12) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. *日東医誌* 50; 461-470, 1999
- 13) Motoo Y.: Herbal medicine Ninjinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 11; 4013-4017, 2005
- 14) Nomura S, et al.: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. Vol. 15, *Current Trends in Immunology*. 19-27, 2014
- 15) Sato S.: Apathy and fatigue in autistic spectrum disorder improved by Japanese herbal medicine: TSUMURA Ninjin'yoeito extract. *Psychiatry Clin Neurosci* 72; 540-540, 2018
- 16) Fukuhara K, et al.: The Effect of Ninjinyoeito for Patients Undergoing Chemotherapy. *Jpn J Cancer Chemother* 46; 1033-1037, 2019
- 17) Ito T, et al.: Combined Use of Ninjin'yoeito Improves Subjective Fatigue Caused by Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Study. *Front Nutr* 5 (August); 21-24, 2018
- 18) Okada K, et al.: Impact of Ninjin'Yoeito on Fatigue in Patients Receiving Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Therapy: A Prospective, Single-Arm, Phase II Open Label, Nonrandomized, Historically-Controlled Study. *Curr Ther Res* 93; 100605, 2020
- 19) Xu Y, et al.: Ren Shen Yangrong Tang for Fatigue in Cancer Survivors: A Phase I/II Open-Label Study. *J Altern Complement Med* 21; 281-287, 2015
- 20) Suzuki S, et al.: Safety and Effectiveness of Ninjin'yoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. *Front Nutr* 6 (February); 1-8, 2019
- 21) Kawabe M, et al.: Ninjinyoeito improves anxiety behavior in neuropeptide Y deficient zebrafish. *Neuropeptides* 87; 102136, 2021
- 22) Ozaki S, et al.: Psychotropic Effects of Ninjin-yoei-to, Cognition of Antipsychotic Activity through "Go-gyo" Theory. *J Japanese Assoc Orient Psychosom* 7; 80-88, 1992
- 23) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. *Front Pharmacol* 9 (OCT); 1-11, 2018
- 24) Oizumi H, et al.: Ninjin'yoeito, a traditional Japanese Kampo medicine, suppresses the onset of anhedonia induced by dysfunction in the striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons. *Neuroreport* 32; 869-874, 2021
- 25) Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics* 16; 85-92, 2016
- 26) Okuyama T, et al.: Development and Validation of the Cancer Fatigue Scale. *J Pain Symptom Manage* 19; 5-14, 2000
- 27) Mollaveya T, et al.: The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 25; 52-73, 2016
- 28) Kindler CH, et al.: The Visual Analog Scale Allows Effective Measurement of Preoperative Anxiety and Detection of Patients' Anesthetic Concerns. *Anesth Analg* 90; 706-712, 2000
- 29) Facco E, et al.: Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anesthesiol* 79; 1388-1395, 2013
- 30) Takano F, et al.: Oral Administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang 'Ninjin'yoeito' Protects against Hematotoxicity and Induces Immature Erythroid Progenitor Cells in 5-Fluorouracil-Induced Anemia. *Evidence-Based Complement Altern Med* 6; 247-256, 2009
- 31) Okamura S, et al.: A traditional Chinese herbal medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese-name: Ninjin-yoei-to) augments the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor from human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Int J Immunopharmacol* 13; 595-598, 1991
- 32) Inoue T, et al.: Herbal drug ninjin'yoeito accelerates myelopoiesis but not erythropoiesis in vitro. *Genes to Cells* 19; 432-440, 2014
- 33) Walker KJ, et al.: Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 92; 101-102, 2009
- 34) Yokoi K, et al.: Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *Br J Nutr* 117; 1422-1431, 2017
- 35) 安達浩二 ほか: 高麗人參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
- 36) 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
- 37) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. *J Med Food* 17; 28-35, 2014
- 38) 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
- 39) 雨谷 栄: 生薬の謎を解く薬理講座43 遠志. *漢方と最新治療* 25; 195-196, 2016
- 40) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. *Front Pharmacol* 26; 9: 1216, 2018
- 41) 山田ちひろ ほか: 人參養榮湯はドパミンD₂受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに巣作り行動を改善する. *薬理と治療* 46; 207-216, 2018

パクリタキセル・カルボプラチン併用療法を行う 婦人科悪性腫瘍患者に対する人參養栄湯の有用性

大阪医科薬科大学 産婦人科(大阪府) 藤原 聡枝

パクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC療法)は、婦人科悪性腫瘍症例に対し、初回治療、再発治療のいずれにおいても近年選択される頻度が最も高い薬物療法である。主な有害事象は、好中球減少を主とした血液毒性や感覚性ニューロパチー、悪心などの非血液毒性がある。有害事象により治療中止に至る頻度は高くないが、治療スケジュールの遅延や薬剤の減量についてはしばしば経験する。今回、TC療法施行中の症例に人參養栄湯を投与し、その有用性について前向き観察研究を行ったので報告する。

Keywords 婦人科悪性腫瘍、パクリタキセル・カルボプラチン併用療法、有害事象、人參養栄湯

はじめに

卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌といった婦人科悪性腫瘍患者に対し、初回あるいは再発治療時に化学療法を行う場合、第一選択となるレジメンはパクリタキセル・カルボプラチン併用療法(TC療法)である頻度が最も高い。標準治療として広く行われる薬物療法ではあるが、一方で貧血、倦怠感や食欲不振、感覚性ニューロパチーなどの有害事象により、QOL低下や薬剤の減量、スケジュールの遅延に至る症例がある。

人參養栄湯は気血両虚に有効な補剤で、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適用を有している。今回、婦人科悪性腫瘍に対しTC療法を行い、TC療法を開始あるいは開始後に先に述べた症状を有した症例を対象に人參養栄湯を処方し、その有用性について前向き観察研究を行った。

対象と方法

婦人科悪性腫瘍と診断され、TC療法を開始あるいは開始後に、CTCAE v5.0(Common Terminology Criteria for Advanced Events version 5.0)で定めるところのgrade1以上の倦怠感、食欲不振、貧血のいずれかを認めた患者に、クラシエ人參養栄湯エキス細粒 7.5g/日(以下、人參養栄湯)を投与した。対象患者は、人參養栄湯処方後にTC療法を3サイクル以上行う症例とし、経過観察期間は最大6サイクルとした。

調査項目は、骨髓機能(白血球数、好中球数、Hb値、血

小板値)、倦怠感、食欲不振、感覚性ニューロパチーなどの自他覚的有害事象に加え、人參養栄湯投与前および投与後の各サイクル終了時にFACT-O(Functional Assessment of Cancer Therapy-Ovarian cancer)を用いたQOL調査を行った。FACT-Oは卵巣がんの臨床試験で一般的に用いられるQOL尺度であり、身体症状(7項目)・社会的・家族との関係について(7項目)・精神的状態(6項目)・活動状況(7項目)・その他心配な点(12項目)で構成される。FACT-Oで得られた値をもとに、FACT-O v4 scoringを用いて、総合スコアであるFACT-O total (Score range: 0-152)、身体症状および活動状況を反映したTrial Outcome Index (TOI, Score range: 0-100)を算出する。いずれも高得点でよりQOLが高いと評価する。また、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。

表1 患者背景

年齢 median(range)	62.9(38-83)	
Body Mass Index median(range)	22.8(18.2-30.4)	
Performance Status n(%)	0	18(90%)
	1	2(10%)
原発巣 n(%)	卵巣/卵管/腹膜	8(40%)
	子宮体部	10(50%)
	子宮頸部	2(10%)
治療ライン n(%)	初回治療	15(75%)
	再発治療	5(25%)
投与サイクル median (range)	4.4(3-6)	
治療レジメン n(%)	Conventional TC*	17(85%)
	TC+Bevacizumab	3(15%)

n=20
※ Paclitaxel and Carboplatin

表2 有害事象(血液毒性と非血液毒性)

血液毒性	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade3/4
白血球減少	2(10%)	5(25%)	7(35%)	0	7(35%)
好中球減少	2(10%)	2(10%)	10(50%)	4(20%)	14(70%)
貧血	7(35%)	6(30%)	3(15%)	0	3(15%)
血小板減少	11(55%)	2(10%)	0	0	0
非血液毒性	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade3/4
倦怠感	8(40%)	1(5%)	0	0	0
嘔気	5(25%)	0	0	0	0
食欲不振	3(15%)	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0
腎機能低下	0	0	0	0	0
肝酵素異常	2(10%)	0	0	0	0
感覚性ニューロパチー	11(55%)	1(5%)	0	0	0
アレルギー反応	0	0	0	0	0
感染症	1(5%)	0	0	0	0

n=20

結 果

20症例で検討を行い、その患者背景を表1に示す。年齢の中央値は62.9歳、原発巣は10例(50%)が子宮体癌であった。また15例(75%)が初回治療における術後補助化学療法での投与であった。また3例(15%)がペバシズマブ併用レジメンであった。

有害事象の結果を表2に示す。有害事象の評価は、CTCAE v5.0に基づいて行った。非血液毒性では、倦怠感、嘔気、食欲不振、感覚性ニューロパチーを含む全ての項目でGrade3以上の発症を認めなかった。一方、血液毒性に関しては、Grade3以上は好中球減少 14例(70%)、白血球減少 7例(35%)、貧血 3例(15%)で認めたが、血小板減少の発症はなかった。

さらに、治療強度と遅延について表3に示す。20症例のうち7日間以上の治療遅延を要した症例は3例(15%)であったが、3症例とも7日間の遅延で骨髄抑制は回復し治療再開に至っている。薬剤の減量を要した症例は、感覚性ニューロパチーGrade2によりパクリタキセルで減量を行った1例(5%)のみであった。このため、パクリタキセル、カルボプラチンともに85%以上のRelative Dose Intensity (RDI)で投与できた症例はいずれも100%であった。

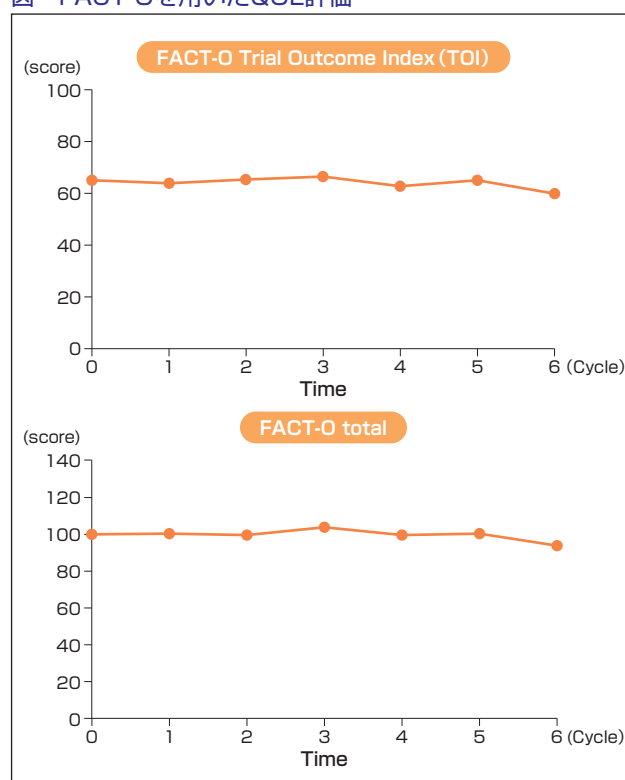
また、FACT-Oを用いたQOL評価において、Trial Outcome Index (TOI)、FACT-O totalのいずれにおいても、人參養榮湯を併用した場合、TC療法のサイクルが進んでもQOLは低下することなく維持されていることが示された(図)。本研究期間中、人參養榮湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

表3 有害事象(治療強度と遅延)

7日間以上の治療遅延 n(%)	3(15%)
減量 n(%)	
パクリタキセル	1(5%)
カルボプラチン	0
Relative Dose Intensity	
パクリタキセル	0.99
カルボプラチン	1.0
85%以上のRDIで投与した割合	
パクリタキセル	100%
カルボプラチン	100%

n=20

図 FACT-Oを用いたQOL評価



考 察

人參養榮湯は気血両虚に有効な補剤である。過去の研究において、人參養榮湯の抗疲労作用¹⁾やグレリン応答性もしくは非応答性のNPY/AgRPニューロンの活性化が報告され²⁾、これらの作用が倦怠感や食欲不振の改善に寄与するとされる。またOdaら³⁾は、化学療法中の婦人科がん患者を対象に、Grade3以上の好中球減少の回復に至る期間について人參養榮湯内服群と非内服群で比較検討を行っている。回復に要する期間の平均値は内服群で5.2日、非内服群で10.5日と人參養榮湯内服群で有意に短かったと報告している ($p < 0.05$)。

婦人科悪性腫瘍におけるTC療法の有害事象の報告として、初回進行卵巣癌に対し、パクリタキセルとカルボプラチンを3週毎に投与するConventional TC療法と、パクリタキセルを毎週投与しカルボプラチンを3週毎に投与するdose-dense TC療法を比較した日本人を対象に行われた第Ⅲ相試験であるJGOG3016試験⁴⁾を挙げる。今回の人參養榮湯についての前向き観察研究の対象症例は全てConventional TC療法が行われているため、JGOG3016試験におけるConventional TC療法の結果と比較を行った。非血液毒性において、本研究ではいずれの因子もGrade3以上の発症はなかったが、JGOG3016試験においては倦怠感 3%、嘔気 11%、感覚性ニューロパチー 6%の発症を認めた。また骨髄抑制については、好中球減少 88%、貧血 44%、血小板減少 38%の発症頻度であった。この結果は、表2で示したわれわれの観察研究の結果と比較すると、人參養榮湯の併用により血液毒性、非血液毒性ともに頻度が低いことが示される。また、卵巣癌初回治療におけるConventional TC療法を行った309例における毒性について検討が行われたOPAL試験⁵⁾では、スケジュールの遅延および治療強度について報告されている。7日間以上の治療スケジュールの遅延が必要であった頻度は、われわれの試験では15%であったのに対しOPAL試験では28%であった。さらに興味深かったのは、本観察研究では20症例に対し合計87サイクルの化学療法を行っているが、遅延を要したサイクルは87サイクル中3サイクル(3%)であり、頻度としては非常に低いことがいえる。また、85%以上のRelative Dose Intensity (RDI)で投与できた頻度は、本観察研究でパクリタキセル、カルボプラチン両剤で100%であったのに対し、それぞれ60%、68%であった。本観察研究は、症例数の少ない前向き観察研究であり慎重な判断が必要ではあるが、人參養榮湯の内服により有

害事象の発症頻度が低下している可能性が示唆される。

またQOL評価についてLeら⁶⁾は、卵巣癌に対し化学療法を行った72例を対象に、FACT-Oを用いた観察研究の結果を報告している。QOL低下に関与する因子について検討を行っているが、化学療法のレジメンやその奏効の他に、化学療法のサイクルが進むにつれてQOLが低下していた。本観察研究でも同様のFACT-Oによる評価を行っているが、化学療法のサイクル数が進んでもQOLの低下はなく維持されていることが示された。このことから、人參養榮湯がQOLの維持に有用である可能性が示唆された。

結 語

TC療法施行時の貧血を含む骨髄抑制の発症頻度は、人參養榮湯の併用で軽減され、薬物療法の治療強度が維持される可能性が示唆された。また、人參養榮湯の内服はTC療法中のQOLの維持に有用である可能性も示唆された。

【参考文献】

- 1) 水野正彦 ほか: 婦人科癌治療後の全身状態改善、体力回復に対する人參養榮湯の臨床評価。産科と婦人科 60: 1533-1545, 1993
- 2) 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
- 3) Oda T, Ohnuki T, Kihara K, et al.: A clinical study of a traditional Chinese herbal medicine, ninjin-yoei-to in bone marrow suppression due to chemotherapy in gynecologic cancer. The Yamagata Journal of Medicine 38: 6-9, 2004
- 4) Katsumata N, et al.: Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. Lancet 374: 1331-1338, 2009
- 5) Sivakumaran T, et al.: Evaluating the impact of dose reductions and delays on progression-free survival in women with ovarian cancer treated with either three-weekly or dose-dense carboplatin and paclitaxel regimens in the national prospective OPAL cohort study. Gynecol Oncol 158: 47-53, 2020
- 6) Le T, et al.: Quality of life evaluations in patients with ovarian cancer during chemotherapy treatment. Gynecol Oncol 92: 839-844, 2004

【文献レビュー】

症例報告：特発性肺線維症に対する 人參養榮湯治療の有効性

原著論文 Kushima H, et al.: Case Report: Efficacy of Ninjin'yoeito Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Front Nutr. 2021 Apr 29;8:548076. doi: 10.3389/fnut.2021.548076. eCollection 2021.

福岡大学筑紫病院 呼吸器内科（福岡県） 串間 尚子

特発性肺線維症（IPF）の患者2例に、食欲不振と疲労感の改善を目的として、漢方薬のひとつである人參養榮湯を12週間投与した。症例1では食欲、疲労感、息切れが改善し、体重、血中アルブミン値、ヘモグロビン（Hb）値で増加または増加傾向を認めた。症例2では食欲や息切れの程度に変化はみられなかったが、疲労感が改善した。体重、血中アルブミン値、Hb値は増加または増加傾向を示した。両症例とも呼吸機能の改善傾向が認められた。以上のことから、人參養榮湯は肺線維症患者の疲労感や栄養状態を改善する可能性がある。

Keywords 人參養榮湯、IPF、ニンテダニブ、疲労感、KL-6

はじめに

特発性肺線維症（Idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）は慢性かつ進行性の疾患であり、線維化が進行して不可逆的な蜂巣肺を形成する。IPFの治療には抗線維化薬が使用されるが、効果は限定的である。IPFの診断後の平均生存期間は3～5年、増悪後の平均生存期間は2ヵ月以下と、IPFは死亡率が非常に高い疾患である¹⁾。拘束性換気障害の進行に伴い、IPF患者は労作性呼吸困難、乾性咳嗽、体重減少、倦怠感、易疲労感などの自覚症状を訴えることがある。こういった症状は患者の生活の質（Quality of life：QOL）を著しく低下させるため、症状の改善を目的に倦怠感に保険適応のある治療薬として人參養榮湯を投与することにした。食欲不振と倦怠感を訴えたIPF患者2例に人參養榮湯を投与し、一定の治療効果が認められた症例を報告する。

症例1

患者は横紋筋融解症の既往歴のある59歳の男性であった。この患者は徐々に進行する労作時の呼吸困難のため、当院に紹介された。身長155.5cm、体重51.8kg、酸素飽和度（SpO₂）95%であった。呼吸器検査の結果を表1に示す。胸部コンピュータ断層撮影（CT）では、上下の肺野に牽引性の気管支拡張を伴う胸膜下の線維性陰影を認めた。ガイドラインに基づいて、pleuroparenchymal fibroelastosis

（PPFE）様病変を伴うIPFと診断した²⁾（図1）。抗線維化薬のニンテダニブと人參養榮湯7.5g（分2）を投与した。

食欲の評価にはSimplified Nutritional Appetite Questionnaire（SNAQ）^{3, 4)}を用いた。SNAQは食欲に関する4項目で構成されており、全ての質問は1～5点で評価

表1 人參養榮湯投与前後の呼吸機能検査とバイオマーカーの結果（症例1）

	投与前	投与12週後
肺活量（VC）（L）	2.18	2.45
%肺活量(%VC) (%)	63.2	72.5
努力性肺活量（FVC）（L）	2.14	2.42
1秒量（FEV1）（L）	1.86	2.02
1秒率（FEV1%） (%)	86.9	83.5
KL-6（U/mL）	499	481
LDH（IU/L）	162	181

図1 胸部X線写真・CT画像（症例1）



し、合計得点は4～20点になる。点数が低いほど食欲がないことを示す。疲労感の評価にはChalder Fatigue Scale (CFS)^{5, 6)}を用いた。CFSは身体的および精神的な疲労に関する11項目から構成されており、全ての質問は0～3点で採点され、合計得点は0～33点になる。点数が高いほど、疲労感が強いことを示す。息切れの評価にはModified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC)⁷⁾を用いた。mMRCは5段階評価で、グレード0は息切れがほとんどなく、グレード4は息切れにより日常生活に大きな支障があることを示す。グレードが高いほど、息切れが強いことを示す。SNAQスコアは投与前の15点から、投与4週および12週後に16点と改善がみられた。同様にCFSスコアは投与前の6点から、投与4週および12週後に4点に改善した。また、mMRCスケールは投与前の2から、投与4週および12週後には1に改善した。体重は投与前の51.8kgから、投与4週後に54.5kg、12週後には55.2kgに増加した。血中アルブミン値は投与前の3.6g/dLから投与4週および12週後に4.5g/dLに増加し、Hb値は投与前の14.9g/dLから投与4週後に15.6g/dL、12週後には15.4g/dLと投与前と比較し上昇した。一般的な栄養指標であるアルブミン値、総コレステロール値、リンパ球数値をスコア化し、3つのスコアを積算して求めたCONUTスコアは人參養榮湯の投与前および投与12週後で0と変化はみられなかった。呼吸機能検査の結果についても改善傾向が認められ、投与前の努力性肺活量(FVC)は2.14Lであったが、投与12週後には2.42Lと増加した。血清KL-6値、LDH値はそれぞれ投与前499U/mL、162IU/L、投与12週後481U/mL、181IU/Lであった(表1)。投与12週後の6分間歩行試験(6MWT)では、最低SpO₂は90%以下のままであったが、歩行距離は383mから440mへと延長し、運動耐用能の改善がみられた。

CT所見では人參養榮湯による治療前後で大きな変化はみられなかった。治療中に肝機能障害等の有害事象の発生はなかった。

症例2

患者は59歳の男性で、呼吸不全のために当院に紹介され、ガイドラインに基づいてIPFと臨床的に診断された²⁾(図2)。診断時の身長167.5cm、体重50.2kg、SpO₂90%であった。ニンテダニブと人參養榮湯7.5g(分2)を投与した。

CFSスコアは投与前の27点から、投与4週後に16点、

12週後には24点に減少し、改善がみられた。mMRCスケールは、投与前は3、投与4週後と12週後にはそれぞれ2と3となり、悪化はみられなかった。SNAQスコアは投与前と投与4週後および12週後に14点であり、変化はなかった。体重は投与前の50.2kgから、投与4週後に50.4kg、12週後には51.9kgに増加した。血中アルブミン値は投与前の4.1g/dL³⁾、投与4週後に4.1g/dL、12週後には4.3g/dLとなり増加傾向を示した。Hb値は投与前の12.8g/dLから、投与4週後に13.7g/dL、12週後には14.3g/dLまで増加した。呼吸機能についても改善傾向がみられ、投与前のFVCは1.62Lであったが、12週後には1.83Lと増加した。血清KL-6値、LDH値はそれぞれ投与前496U/mL、201IU/L、12週後492U/mL、196IU/Lであった(表2)。投与14週後の6MWTでは、歩行距離は360mから300mに減少したが、最低SpO₂は87%から91%へと改善傾向を示した。

CT所見では人參養榮湯による治療前後で大きな変化はみられなかった。治療中に肝機能障害等の有害事象の発生はなかった。

図2 胸部X線写真・CT画像(症例2)



表2 人參養榮湯投与前後の呼吸機能検査とバイオマーカーの結果(症例2)

	投与前	投与12週後
肺活量(VC)(L)	1.65	1.90
%肺活量(%VC)(%)	42.3	48.7
努力性肺活量(FVC)(L)	1.62	1.83
1秒量(FEV1)(L)	1.19	1.43
1秒率(FEV1%)(%)	73.5	78.1
KL-6(U/mL)	496	492
LDH(IU/L)	201	196

考 察

IPF患者に食欲不振や倦怠感などの自覚症状の改善を目的として人參養榮湯を投与したところ、食欲不振、倦怠感、息切れなどの自覚症状や、体重や血中アルブミン値、Hb値などの栄養状態に関する数値が改善した。

これらの症状の改善に加えて、12週間の投与で呼吸機能についても改善傾向がみられた。人參養榮湯は12種類の生薬から構成される漢方処方であり、食欲不振を改善するメカニズムについては、視床下部弓状核のグレリン応答性および非応答性の神経ペプチドYニューロンの活性化⁸⁾、ドパミンD₂受容体を介した作用⁹⁾が報告されている。疲労感や倦怠感の改善を目的とした類似漢方処方である補中益気湯や十全大補湯とは異なり、人參養榮湯には呼吸器系に作用する五味子、遠志、陳皮が含まれている。五味子の成分である α -cubebenoateは、気管支喘息モデルの肺胞における好酸球、マクロファージ、リンパ球の蓄積を抑制し、肺組織におけるTh2サイトカインやTGF- β 1を抑制することが報告されている¹⁰⁾。また、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおいて、人參養榮湯は摂食量や体重の減少、腓腹筋萎縮、肺における炎症性サイトカインの発現を抑制することが報告されている¹¹⁾。間質性肺炎モデルにおいて、人參養榮湯は肺の損傷や死亡を抑制するとともに、血清中の一酸化窒素の産生を抑制することを示した報告¹²⁾もある。さらに、肝線維形成モデルにおいて、人參養榮湯は総コラーゲンの指標である肝臓のヒドロキシプロリンの増加を抑制し、線維形成を誘導するサイトカイン(TGF- β 1やIL-13)の産生を抑制することが報告されており¹³⁾、IPFの治療薬であるピルフェニドンが肺線維症や肝硬変のモデルで抗線維化作用を示すこと^{14, 15)}と共通の作用機序で線維化した肺にも良い作用を及ぼすのかもしれないと推察する。今後、さらに多くの症例を調査することで、呼吸器系疾患に対する人參養榮湯の有効性が明らかになると考えられる。今回の2症例は、人參養榮湯がIPF患者の疲労を改善し、QOLの維持に貢献することを示した貴重な症例である。

【参考文献】

- 1) 日本呼吸器学会: 特発性肺線維症の治療ガイドライン2017. 南江堂, 2017
- 2) Raghu G, et al.: Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 198: e44-e68, 2018
- 3) Nakatsu N, et al.: Reliability and validity of the Japanese version of the simplified nutritional appetite questionnaire in community-dwelling older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 15: 1264-1269, 2015
- 4) Rolland Y, et al.: Screening Older People at Risk of Malnutrition or Malnourished Using the Simplified Nutritional Appetite Questionnaire (SNAQ): A Comparison With the Mini-Nutritional Assessment (MNA) Tool. *J Am Med Dir Assoc*. 13: 31-34, 2012
- 5) Tanaka M, et al.: Reliability and Validity of the Japanese Version of the Chalder Fatigue Scale among Youth in Japan. *Psychol Rep*. 103: 682-690, 2008
- 6) Chalder T, et al.: Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res*. 37: 147-153, 1993
- 7) Bestall JC, et al.: Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 54: 581-586, 1999
- 8) 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
- 9) 山田ひろ ほか: 人參養榮湯はドパミンD₂受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに巣作り行動低下を改善する. *薬理と治療* 46: 207-216, 2018
- 10) Shin JS, et al.: Inhibitory effects of β -chamigrenal, isolated from the fruits of *Schisandra chinensis*, on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and prostaglandin E₂ production in RAW 264.7 macrophages. *Planta Med*. 80: 655-661, 2014
- 11) 重草貴文 ほか: 人參養榮湯は呼吸器悪液質を改善する. *日本呼吸器学会誌* 第8巻増刊号: 338, 2019
- 12) Tanaka K, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin'yoeito) on nitric oxide-mediated lung injury in a mouse infected with murine cytomegalovirus. *Int Immunopharmacol*. 6: 678-685, 2006
- 13) Ochi T, et al.: Effects of Hochu-ekki-to and Ninjin-yoei-to, traditional Japanese medicines, on porcine serum-induced liver fibrosis in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 26: 285-298, 2004
- 14) Schelegle ES, et al.: Pirfenidone attenuates bleomycin-induced changes in pulmonary functions in hamsters. *Proc Soc Exp Biol Med*. 216: 392-397, 1997
- 15) Tada S, et al.: Pirfenidone inhibits dimethylnitrosamine-induced hepatic fibrosis in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 28: 522-527, 2001

遷延する鼻副鼻腔炎症状に対して 葛根湯加川芎辛夷が有効性を示した3症例

宇野耳鼻咽喉科クリニック(岡山県) 宇野 芳史

葛根湯加川芎辛夷は、葛根湯に川芎と辛夷を加えた漢方処方であり、鼻副鼻腔炎などの症状改善を目的に広く用いられている。そこで、急性鼻副鼻腔炎・慢性鼻副鼻腔炎の後に鼻汁・鼻閉・後鼻漏などの症状が残存する症例に葛根湯加川芎辛夷による治療を行ったところ、十分な改善効果が得られた3症例を経験した。近年、薬剤耐性菌の増加により抗菌薬の使用量の減量が求められているが、葛根湯加川芎辛夷はこのような観点からも有用な薬剤であると考えられた。

Keywords 鼻副鼻腔炎、葛根湯加川芎辛夷、抗菌薬療法、薬剤耐性

はじめに

急性鼻副鼻腔炎あるいは慢性鼻副鼻腔炎の急性増悪の後、鼻汁、鼻閉、後鼻漏等の鼻症状が遷延する症例は、日常診療においてしばしば経験される。急性期に適切な抗菌薬を選択し投与しても症状が残存し、その後の治療選択に難渋する症例もある。このような症例に対し、当院では漢方製剤である葛根湯加川芎辛夷の投与治療を行い、比較的良好な治療成績を得ている。今回はそれらのうち代表的な3症例を提示し、葛根湯加川芎辛夷の作用機序を含め検討した。なお重症度のスコアについては馬場駿吉の「臨床薬物治療学体系 耳鼻咽喉科疾患」の臨床薬効評価¹⁾を参照にした。

症 例

症例1 55歳 男性

【主 訴】 粘性鼻漏、鼻閉

【既往歴、家族歴】 特記すべきものなし

【現病歴および治療経過】 202X年3月下旬より、膿性鼻汁、鼻閉、多量の後鼻漏を生じ、202X年4月5日に当院を受診した。鼻副鼻腔のレントゲン写真で、両側の上顎洞および篩骨蜂巣に陰影を認め、鼻腔の視診でも両側鼻腔内にも多量の膿性鼻汁および後鼻漏を認めたため、重症の急性鼻副鼻腔炎と診断した。経口抗菌薬および気道粘液修復薬等の投与治療を行ったところ、表1に示す如く軽症の状態まで改善した。しかし、粘性鼻漏、軽度の鼻閉、中等度の後鼻漏が残存したため、気道粘液修復薬の継続投与と並行して葛根湯加川芎辛夷(7.5g)を投与し治療を行った。投与2週後には鼻漏および後鼻漏とも改善し、投与後4週目で表1に示す如くすべてのスコアが0となり治癒を確認した。

症例2 47歳 女性

【主 訴】 遷延する粘膿性鼻汁、鼻閉、後鼻漏

【既往歴、家族歴】 特記すべきものなし

【現病歴および治療経過】 以前より慢性鼻副鼻腔炎にて、

表1 3症例の重症度スコアによる経過

	症 状	スコア	症例1			症例2			症例3		
			初診時	投与 2週間後	最終 受診時	初診時	投与 2週間後	最終 受診時	初診時	投与 2週間後	最終 受診時
自覚 症状	鼻漏	3: 高度(3+)、2: 中等度(2+)、 1: 軽度(1+)、0: なし(0)	3	1	0	2	1	0	3	1	0
	後鼻漏		3	2	0	3	2	0	2	2	1
	鼻閉		3	1	0	3	2	0	1	1	0
	頭痛・顔面部痛		2	0	0	1	1	0	3	1	0
他覚 所見	発赤(鼻粘膜)	3: 高度(3+)、2: 中等度(2+)、 1: 軽度(1+)、0: なし(0)	2	1	0	1	1	0	1	1	0
	浮腫・腫脹(鼻粘膜)		3	1	0	3	2	0	1	1	0
	鼻汁量		3	1	0	2	1	0	3	1	0
	後鼻漏量		3	2	0	3	2	0	2	2	1

他院でマクロライド療法を中心とした内服治療を受けていた。症状の改善が乏しく、202X年11月1日当院受診。鼻腔の視診で両側鼻腔に粘膿性の鼻汁、鼻粘膜の肥厚による鼻閉、膿性の後鼻漏を認めた。他院でマクロライド療法を施行するも症状が遷延しているため葛根湯加川芎辛夷(7.5g)と気道粘液修復薬を投与して治療を行った。投与2週間後には上記3症状の改善を求めたため、2週間ごとに経過観察を行うとともに全6週間の投与を行った。4週間後にはほぼ症状の消失を認め、6週間後には表1に示す如くすべてのスコアが0となり治癒を確認した。

症例3 60歳 女性

【主 訴】 粘性鼻汁、頭痛、湿性咳嗽

【現病歴】 高血圧症

【家族歴】 特記すべきものなし

【現病歴および治療経過】 以前より上記症状があるも治療せず放置していた。最近になり頭痛の頻度が増加し、湿性咳嗽が一日中続くため202X年1月29日当院受診。初診時、鼻腔の視診で両側鼻腔および鼻咽腔に粘性鼻汁が多量に存在し、口腔内には中等量の後鼻漏を認めた。鼻副鼻腔のレントゲン写真で両側の上顎洞および篩骨蜂巣に陰影を認めた。急性鼻副鼻腔炎の反復症例としてニューキノロン系抗菌薬を投与すると同時に葛根湯加川芎辛夷と気道粘液修復薬を投与して治療を行った。投与1週間後には症状の全般的な改善がみられ、同様の抗菌薬を追加で1週間、合計2週間投与して治療を行った。投与2週間後には鼻腔および鼻咽腔の粘性鼻汁の減少を認め、同時に後鼻漏も減少し湿性咳嗽も減少していた。その後抗菌薬の投与を中止し、葛根湯加川芎辛夷と気道粘液修復薬を引き続き投与して治療を継続した。症状は徐々に改善消失し、治療開始6週間後にはすべての鼻症状が消失あるいは軽減し、同時に頭痛も消失し治癒を確認し終診とした(表1)。

治療期間中、いずれの症例も薬剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考 察

急性鼻副鼻腔炎は日常診療において比較的頻繁にみられる上気道感染症であるが、急性期においては、軽症例では抗菌薬非投与での経過観察、中等症例あるいは重症例で

は適切な抗菌薬投与による治療で、症状の改善あるいは治癒に至る症例が多い。しかし一部の症例では、症状が遷延したり頻回に繰り返したりする症例も認められる。以前よりこのような症例に対しては、マクロライド系抗菌薬を用いた「マクロライド療法」^{2, 3)}を施行していた。この「マクロライド療法」は、耳鼻咽喉科領域では慢性鼻副鼻腔炎^{2, 3)}や滲出性中耳炎⁴⁾に対して一定の効果を示すことが認められている。しかし、マクロライド療法を3～6ヵ月間施行しても症状が残存する症例もあり、そのような症例に対しては、手術療法以外に有効な治療手段がなかった。しかし、今回提示した3症例のように漢方製剤である葛根湯加川芎辛夷の投与による治療で、抗菌薬治療およびマクロライド療法に対して治療抵抗性を示す鼻副鼻腔炎症例の臨床症状の有用な改善をみることができた。

一方、近年薬剤耐性菌(AMR)の増加により、薬剤耐性菌の減少を図るために抗菌薬の適正使用が言われている。抗菌薬の適正使用を示している「抗微生物薬適正使用の手引き 第二版」⁵⁾中でマクロライド系抗菌薬は2013年に比較して2020年までにその使用量を50%削減することが目標とされている。そのような状況の中で、今までのように慢性鼻副鼻腔炎に対して「マクロライド療法」^{2, 3)}を積極的に行うことに対する批判もある。今回は症例2では他院で「マクロライド療法」^{2, 3)}施行していたが治療効果が乏しく、症例1と3では「マクロライド療法」^{2, 3)}を施行することなく葛根湯加川芎辛夷を通常の抗菌薬投与による治療後あるいは併用により良好な治療結果を得ることができた。このような症例もあることから、さらに症例を増やしてその有用性を検討することで、抗菌薬の使用量のさらなる減量が図れるのではないかと考えている。

葛根湯加川芎辛夷はその組成として、葛根湯に川芎と辛夷を加えたものであり(表2：次頁参照)、図(次頁参照)に示す如く葛根湯の作用に川芎の頭痛に対する効能と、辛夷の鼻つまりに対する効能が加わったものである。慢性鼻副鼻腔炎でもっとも治療に難渋する症状は、鼻閉と後鼻漏であり、特に鼻閉が強い場合には頭痛を生じたり睡眠障害を生じたりすることがある。今回投与した葛根湯加川芎辛夷は、頭痛に効果のある川芎と鼻つまりに効果がある辛夷の薬効により、通常の治療では残存していたこれらの症状に効果があつたものと考えられる。しかし、葛根湯加川芎辛夷の生薬の割合は発売しているメーカーによりわずかに違いがみられる(表3：次頁参照)。また1日3回投与の製剤

表2 生薬の主要成分および作用

生薬名	主要成分	作用
カッコン(葛根)	イソフラボノイド、トリテルペノイド、でんぷん、その他	解熱作用、鎮痛作用、循環器系に対する作用
タイソウ(大棗)	トリテルペノイド、サポニン、少糖類、その他	睡眠延長作用、抗アレルギー作用
マオウ(麻黄)	アルカロイド、フラボノイド、その他	交感神経興奮作用、中枢興奮作用、気管支拡張作用、鎮咳作用、抗炎症作用
カンゾウ(甘草)	トリテルペノイド、フラボノイド	鎮静・鎮痙作用、鎮咳作用、抗消化潰瘍作用、抗炎症作用、抗アレルギー作用
ケイヒ(桂皮)	フェニルプロパノイド、クマリン類、タンニン類	発汗解熱作用、鎮静・鎮痙作用、活性酸素産生抑制作用
シャクヤク(芍薬)	モノテルペノイド、タンニン類	鎮痙作用、鎮痛作用、子宮筋収縮抑制作用、空間認知障害改善作用
センキュウ(川芎)	フタリド類	末梢血管拡張作用、血液粘度低下作用、鎮痛作用、筋弛緩作用、腸管血流増加作用、免疫賦活作用
ショウキョウ(生姜)	ピロカテコール類、モノテルペノイド	鎮痛作用、鎮咳作用、鎮吐作用、健胃作用
シンイ(辛夷)	アルカロイド、リグナン類、モノテルペノイド	鎮痙作用、精神安定作用、抗炎症作用

図 葛根湯加川芎辛夷

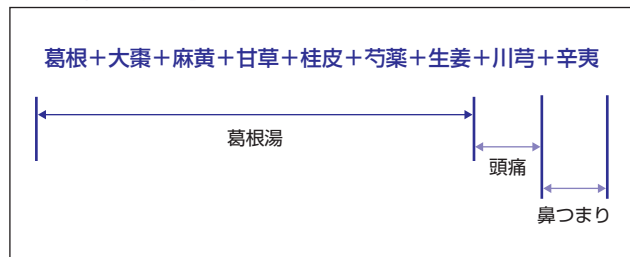


表3 各社の生薬組成

	A (7.5g中)	B (7.5g中)	C (9.0g中)
カッコン	4.0g	4.0g	4.0g
タイソウ	3.0g	3.0g	3.0g
マオウ	4.0g	3.0g	4.0g
カンゾウ	2.0g	2.0g	2.0g
ケイヒ	2.0g	2.0g	2.0g
シャクヤク	2.0g	2.0g	2.0g
センキュウ	3.0g	2.0g	3.0g
ショウキョウ	1.0g	1.0g	1.0g
シンイ	3.0g	2.0g	3.0g

と1日2回投与の製剤があり、1日2回投与の製剤では1日投与量が同じであっても1回量が増量され血中濃度の上昇が図れること、あるいは2回投与にすることにより内服のコンプライアンスの改善が図れる可能性もある。従って、期待した効果が得られなかったり、内服のコンプライアンスが悪かったりする場合には他のメーカーの製剤に変更するなどして検討してもよいものと考えます。

以前当院では「マクロライド療法」^{2, 3)}で効果不十分な症例に対し辛夷清肺湯を投与し、良好な結果が得られたことを報告した⁶⁾。葛根湯加川芎辛夷も辛夷清肺湯も鼻副鼻腔炎に対して用いられる漢方製剤であるが、どちらかと言えば葛根湯加川芎辛夷のほうが辛夷清肺湯よりも急性期に近い状態の時に投与することが推奨されている⁷⁾。しかし、

今回の症例2のように経過が長く慢性期の鼻副鼻腔炎症例や、症例3の反復している鼻副鼻腔炎症例に対しても十分な効果がえられた。従って従来推奨されている状態よりも急性期から慢性期の幅広い病期で投与しても十分な効果が得られる可能性があると思われる。

まとめ

今回症状が遷延したり反復したりしている鼻副鼻腔炎症例に対して葛根湯加川芎辛夷を投与治療した3症例を報告した。3症例すべてで残存していた症状の十分な改善効果が得られた。

近年著しく増加し問題となっている薬剤耐性菌を減少させるために抗菌薬の使用量を減少させるという観点からも今回のような症例に対する漢方製剤の投与を行うことは有用と考えられ、今後症例を増やしつつ検討を行いたいと考えている。

【参考文献】

- 1) 馬場駿吉: 臨床薬効評価 耳鼻咽喉科疾患. 砂原茂一、植木昭和編. 臨床薬物治療学体系. 同朋舎出版. 京都: 320-332. 1987
- 2) 治療 マクロライド療法. 日本鼻科学会編. 慢性鼻副鼻腔炎診療の手引き. 金原出版. 東京: 49-51. 2007
- 3) 羽柴基之、洲崎春海、古田 茂 ほか: 副鼻腔炎に対するマクロライド療法のガイドライン(試案). Jpn J Antibiot suppl.A; 86-89. 1998
- 4) 治療 滲出性中耳炎に、抗菌薬投与は有効か. 日本耳科学会編. 小児滲出性中耳炎診療ガイドライン. 金原出版. 東京: 41-42. 2015
- 5) 抗微生物薬適正使用の手引き 第二版. 厚生労働省健康局結核感染症課 2019
- 6) 宇野芳史: マクロライド療法効果不十分な慢性副鼻腔炎症例に対する辛夷清肺湯の有効性についての検討. 新薬と臨床 65; 1052-1063, 2016
- 7) 加島雅之: 耳鼻咽喉科領域への対応. 漢方薬の考え方、使い方. 中外医薬社. 252-258. 2014

乳癌補助化学療法時に発症した全身および患側上肢リンパ浮腫に対し柴苓湯が奏効した2例

いまむらウィミズクリニック 産婦人科/乳腺外科(長崎県) 渡海 由貴子

乳癌周術期の化学療法、特にタキサン系投与に伴う全身浮腫および患側のリンパ浮腫はしばしば問題となり、治療に難渋することがある。理学療法指導や体重コントロールとあわせて薬物療法としてはステロイドや利尿剤の投与を行うことが多いが、これらの薬剤を使用しにくい背景をもつ症例もある。漢方薬での対処を試み、利尿作用のある柴苓湯を使用し奏効した2例を紹介する。

Keywords 乳癌、化学療法、浮腫、リンパ浮腫、タキサン、柴苓湯

はじめに

乳癌患者において、周術期のドセタキセル(DTX)に起因する全身浮腫、患側上肢のリンパ浮腫の発現は生活の質(Quality of life: QOL)の低下など患者の日常生活や仕事への影響も大きく、場合によっては治療中断を余儀なくされることもある。リンパ浮腫の危険因子としては腋窩リンパ節郭清による術後リンパ浮腫が広く知られるが、これは手術の縮小化により減少しつつある。その一方で化学療法、特にタキサン系抗癌剤適応患者の増加に伴う、化学療法単独もしくは手術と複合的に生じるリンパ浮腫が問題となっており、その対策が必要である。今回、乳癌手術および術前または術後化学療法としてエピルビシン・シクロフォスファミド(EC) 4コース後DTX 4コース施行した患者2例において、浮腫の改善目的にDTX 2コース目終了後から漢方薬の柴苓湯を投与し、ある程度の有効性がみられたため報告する。

症例1 74歳 女性

BMI: 29.0 既往歴: 変形性股関節症

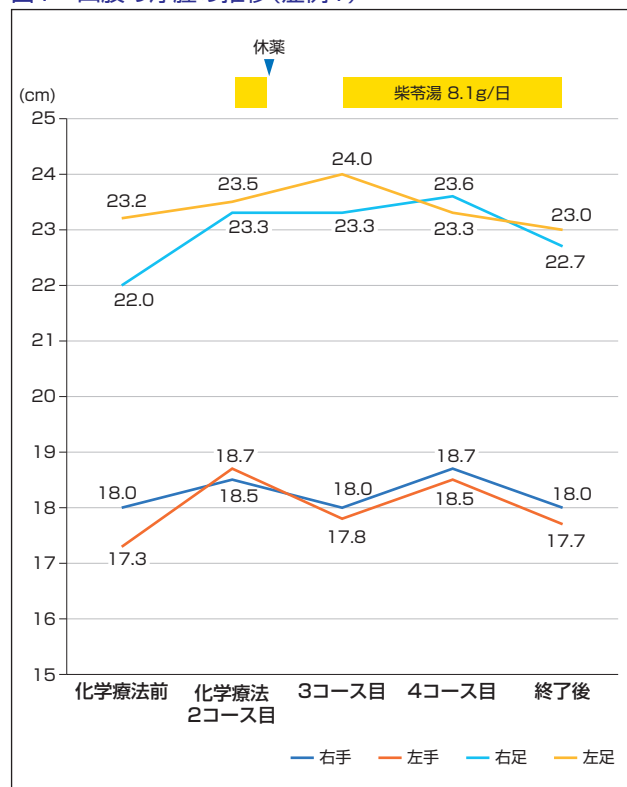
左乳癌pT2N1a Mo pStage 2B。左乳房切除+腋窩リンパ節郭清。Triple negativeタイプ。術後上記化学療法を行った後、術後胸壁鎖骨上に放射線照射あり。

術後化学療法として当初はdose dense EC-DTXを開始したが、G-CSF製剤への忍容性なく、3週毎のEC90-DTX70に変更して施行。EC終了後、DTX初回投与後から全身浮腫に加え左上肢のリンパ浮腫出現。フロセミド20mg/日で開始したが、排尿が頻回になるとして3日後自

己中止。DTX 2コース目投与時からクラシエ柴苓湯エキス細粒8.1g(分2)を投与開始したが、なんとなくふらつきがあるなどの理由で3コース目まで自己中止しその後再開、放射線終了後まで継続。四肢の浮腫の推移を図1に示す。浮腫の程度は、手関節から中枢側5cm、足関節から中枢側5cmで経時的に測定し比較した。

DTX投与後浮腫の出現から柴苓湯投与を開始すると、四肢すべてで浮腫の軽減を認めたほか、患側上肢の浮腫の軽減がより明らかであった。いったん「服用後のふらつき」

図1 四肢の浮腫の推移(症例1)



を訴え自己中止後は浮腫が再度増悪したため再開したが、その後同症状はおこらず、柴苓湯との因果関係はないものと思われた。

症例2 49歳 女性

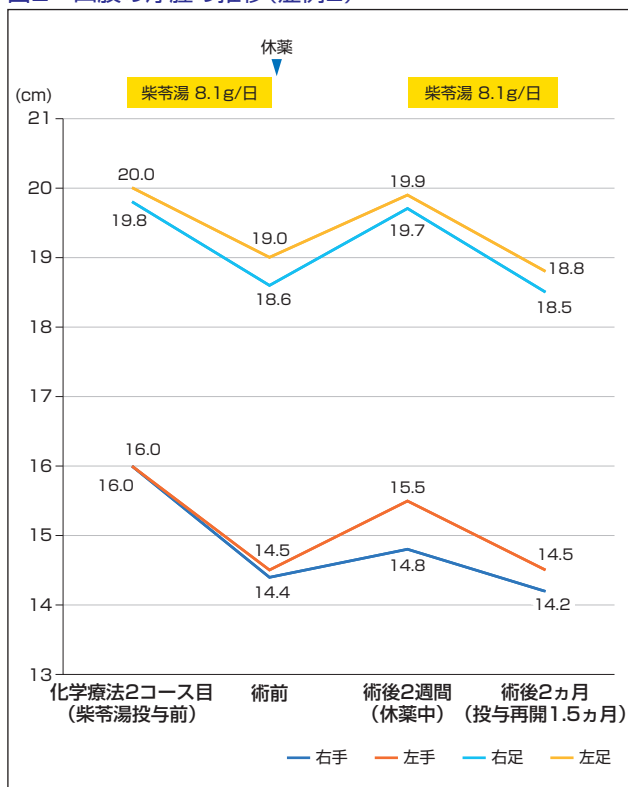
BMI：23.7 既往歴：1型糖尿病

右乳癌術後13年、左乳癌pT1cN0M0 pStage1。Luminal-HER2タイプ。

術前化学療法として3週毎のEC90-DTX70+トラスツズマブ (Tmab) 施行。左乳房部分切除+センチネルリンパ節生検施行。DTX開始後全身の浮腫とともに、患側上肢のリンパ浮腫顕在化あり。DTX 2コース目からクラシエ柴苓湯エキス細粒8.1g(分2)投与開始し、術当日から術後2週間まで休薬。術後から左前腕に部分的なリンパ浮腫が出現したため、柴苓湯を再開した。四肢の浮腫の推移を図2に示す。

DTXによる浮腫は、術前また術後再開した柴苓湯により軽減したと思われた。1型糖尿病により、デキサメタゾン投与で血糖の上昇が目立ち、通常使用する標準量からデキサメタゾンを増量させることはしなかった。術後、全身

図2 四肢の浮腫の推移(症例2)



考 察

術後薬物療法としてアンスラサイクリンにタキサンを順次併用することは乳癌診療ガイドラインに推奨グレードAとして表記されている¹⁾。

日本リンパ浮腫学会によると、「タキサン系が続発性リンパ浮腫の危険因子であるのはLimited-suggestive(可能性あり)」とされている²⁾。タキサン系、特にDTXによる浮腫の発現は累積投与量が増えるほど頻度が増すという特徴があり、総投与量が300~400mg/m²の場合³⁾や1回投与量が100mg/m²の場合⁴⁾に出現しやすいとされている。

上記2症例においてDTX総投与量はそれを超えるほどではないにせよ、症例1は、肥満、腋窩郭清、高齢とリンパ浮腫のハイリスク症例⁵⁾であり、DTX投与後に全身浮腫、リンパ浮腫とも著明となった。症例2は腋窩郭清でなくセンチネルリンパ節生検であったにもかかわらず、DTX+Tmab投与後の全身浮腫および術後においては患肢のリンパ浮腫が明らかになった。HER2陽性乳癌患者においてTmabとの併用療法ではより早期からの高頻度な浮腫の発現(発現率75.0%)が起こるという報告⁶⁾もあり、これに合致した。

タキサンによる浮腫に対してデキサメタゾンの予防投与が有効^{7, 8)}とされているが、上記2症例のように変形性股関節症や1型糖尿病といった、ステロイドを増量しにくい要因を備えているケースもある。

五苓散と小柴胡湯の合剤である柴苓湯は、五苓散のもつ利尿作用^{9, 10)}(水分代謝調整作用、血流促進・利尿補助作用)と、小柴胡湯のもつ抗炎症作用¹¹⁾、線維化抑制作用¹¹⁾、免疫賦活作用¹²⁾を併せもっている。この利尿作用とは、西洋医学で用いられる利尿剤とは異なる機序で水分の代謝を促すものと考えられている。

症例1、2とも、柴苓湯の休薬期間が生じている。その期間は浮腫の増悪がみられたが再開後は軽減しており、複合的に良い結果をもたらしていると推察できる。

浮腫そのものを軽減するにはフロセミドに代表される

利尿剤は効果的であるが、強制的な水分除去による体液の減少、電解質異常などの副作用が懸念される。急激な排尿回数の増加を嫌いアドヒアランスが悪い患者もいる。一方柴苓湯は、体内水分の分布や量、電解質バランスを調節し、体内の条件によって利尿作用または抗利尿作用を示すため利尿剤で認められる副作用を起こしにくいとされている^{9, 10)}。排尿回数の急激な増加もなく、アドヒアランスも良い傾向にあるといえる。

日本リンパ浮腫学会のガイドラインによると、「続発性リンパ浮腫に対して漢方薬を使用した場合、使用しなかった場合に比べてリンパ浮腫は軽減するか？」のCQにはグレードC2²⁾とされているが、薬物療法の1つの選択肢として柴苓湯を考慮してよいと思われる。

結 語

乳癌周術期化学療法における全身浮腫および患側のリンパ浮腫に対し、リスクのある症例においては、化学療法開始前から十分に患者に説明し理解していただくとともに適切なアセスメントを実施し、複合的治療の一環として柴苓湯が奏効する可能性も視野に入れておく。

【参考文献】

- 1) 日本乳癌学会: 乳癌診療ガイドライン2018年版(追補2019). 金原出版, 2019
- 2) 日本リンパ浮腫学会: リンパ浮腫診療ガイドライン2018年版. 金原出版, 2018
- 3) Semb KA, et al.: Capillary protein leak syndrome appears to explain fluid retention in cancer patients who receive docetaxel treatment. J Clin Oncol 16; 3426-3432, 1998
- 4) Jones S, et al.: Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. J Clin Oncol 27; 1177-1183, 2009
- 5) Swaroop MN, et al.: Impact of adjuvant taxane-based chemotherapy on development of breast cancer-related lymphedema: results from a large prospective cohort. Breast Cancer Res Treat 151; 393-403, 2015
- 6) 宇野健一 ほか: 乳がん患者へのドセタキセル投与時の浮腫の発現状況および関連因子の調査. 癌と化学療法 47; 1069-1073, 2020
- 7) Montoya M, et al.: Docetaxel and fluid retention: Use of single-dose dexamethasone. J Clin Oncol 25; 19635, 2007
- 8) Ferraresi V, et al.: Toxicity and activity of docetaxel in anthracycline-pretreated breast cancer patients: A phase II study. Am J Clin Oncol 23; 132-139, 2000
- 9) 松田宗人 ほか: 柴苓湯の利尿作用. 和漢医薬学会誌 10; 204-209, 1993
- 10) 藤塚直樹 ほか: 柴苓湯の浮腫改善作用に対する基礎研究. 漢方と最新治療 9; 321-325, 2000
- 11) 須田俊宏 ほか: 柴苓湯が示す多様な薬理作用の臨床的意義-内因性ステロイド分泌調節と慢性腎炎モデルにおける線維化抑制作用-. Mebio 22; 84-89, 2005
- 12) 大城 孟: 四肢リンパ浮腫患者に対する漢方療法-小柴胡湯-. Prog Med. 13; 615-620, 1993

肛門痛を伴うLow Anterior Resection Syndrome (LARS) に対して柴苓湯が有効であった3例

医療法人 明和病院 外科(兵庫県) 岡本 亮

大腸癌治療の進歩により予後は改善傾向にあるが、特に下部直腸癌の術後に高頻度に見られる低位前方切除症候群 (low anterior resection syndrome : LARS) は患者QOLを損ねる大きな要因であり、治療に難渋することが多い。そこで、LARSに対して内因性ステロイド分泌作用や水分代謝調整作用、線維芽細胞抑制作用などの薬理作用などを有し、感染性下痢や術後癒痕、尿道狭窄に対する効果が報告されている柴苓湯を使用したところ、著明な改善が認められた3症例を経験した。柴苓湯は、LARSの治療選択肢の一つである可能性が示唆された。

Keywords 直腸癌、LARS、肛門痛、肛門狭窄、柴苓湯

緒言

大腸癌では手術や化学療法、放射線療法、免疫療法を併用した集学的治療により予後は改善傾向にあり、治療後の生活の質 (QOL) の維持が議論されている。大腸癌の中でも特に下部直腸癌では肛門を温存する手術を行った後に頻便・便失禁・便意切迫などの低位前方切除症候群 (low anterior resection syndrome: LARS)¹⁾と言われる排便機能障害をきたし、その発生頻度は90%程度²⁾とされ、術後のQOLを損ねる大きな要因となっている。LARSには依然確立された治療法はなく、治療に難渋することが多い³⁾。

今回、柴苓湯を用いて著明な改善を認めたLARSの3例を経験したため報告する。

対象と方法

対象は当院の排便機能外来を受診したLARS患者のうち、肛門狭窄を認め肛門痛を伴う3症例である。術後排便機能障害の評価としてLARSスコア(表)¹⁾の日本語版⁴⁾を用いて行った。また、肛門狭窄の評価は肛門拡張ブジー(φ10mmから1.5mm毎にサイズアップ: 村中医療機)の1号から4号までを使用して評価した。

症例1 70歳代 男性、LARSスコア 38点

初診時超低位前方切除術後1.2年目。術前放射線化学療法を実施している。頻便・肛門痛があり受診。LARSスコア

38点のMajor LARS。初診時肛門痛が強く、オピオイドを服用していた。肛門狭窄があり小指の通過が困難であった。3号ブジーで肛門拡張し、クラシエ柴苓湯エキス細粒(以下、柴苓湯)8.1g/日の内服を開始した。1ヵ月

表 LARS score

LARS-score - Scoring Instructions

Add the scores from each 5 answers to one final score.

Do you ever have occasions when you cannot control your flatus (wind)?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	4
☐ Yes, at least once per week	7
Do you ever have any accidental leakage of liquid stool?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	3
☐ Yes, at least once per week	3
How often do you open your bowels?	
☐ More than 7 times per day (24 hours)	4
☐ 4-7 times per day (24 hours)	2
☐ 1-3 times per day (24 hours)	0
☐ Less than once per day (24 hours)	5
Do you ever have to open your bowels again within one hour of the last bowel opening?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	9
☐ Yes, at least once per week	11
Do you ever have such a strong urge to open your bowels that you have to rush to the toilet?	
☐ No, never	0
☐ Yes, less than once per week	11
☐ Yes, at least once per week	16
Total Score:	

Interpretation:

0-20: No LARS 21-29: Minor LARS 30-42: Major LARS

後、疼痛改善ありオピオイド中止可能となった。3ヵ月後直腸肛門内圧検査にて随意収縮圧の上昇あり、6ヵ月後鎮痛剤は全て中止した。また、LARSスコア22点に改善した。その後、柴苓湯を中止したが疼痛・肛門浮腫の増悪あり、柴苓湯を再開した。1ヵ月後には改善し、以後柴苓湯を継続している(図)。

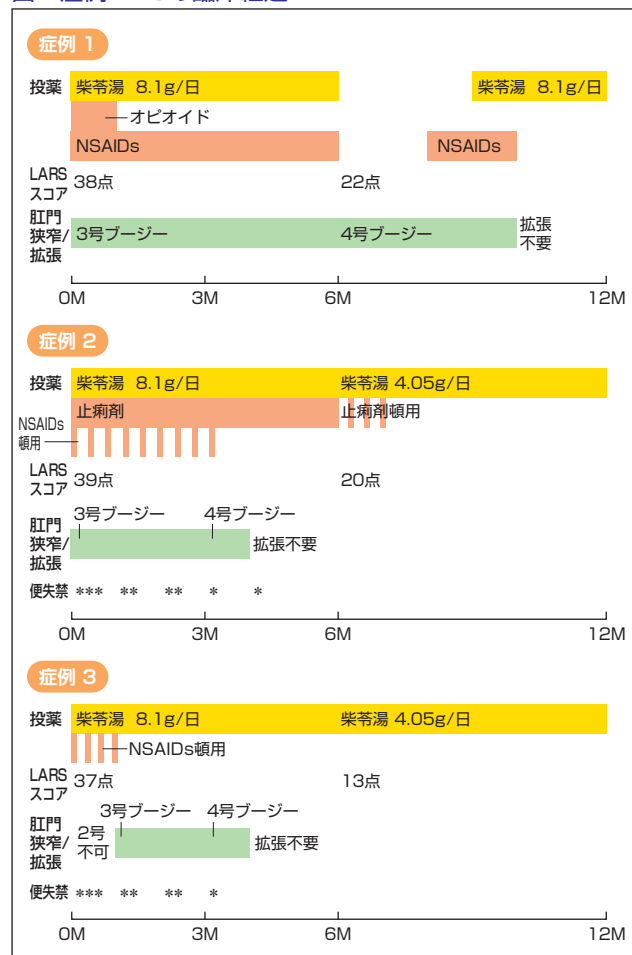
症例2 50歳代 男性、LARSスコア 39点

初診時、低位前方切除術後2年目。肛門狭窄あり。前医にて定期拡張も改善なく紹介受診した。便失禁あり。止痢剤を多数服用しており、LARSスコア39点のMajor LARSであった。肛門指診にて示指通過不可、疼痛と出血があった。3号ブジーで肛門拡張し、柴苓湯8.1g/日の服用を開始した。3ヵ月後、4号ブジーが疼痛なく挿入可能となり、以後、拡張不要、疼痛も軽減した。6ヵ月後には止痢剤は頓用となり、LARSスコア20点に改善した。以後柴苓湯4.05g/日を継続している(図)。

症例3 70歳代 男性、LARSスコア 37点

初診時、超低位前方切除術後8ヵ月目。便失禁と肛門狭

図 症例1～3の臨床経過



考 察

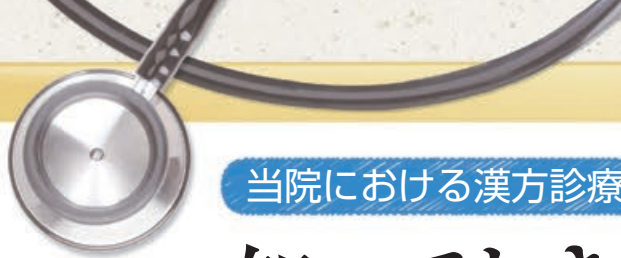
LARSは下部直腸癌切除術後に生じる様々な症状を含む症候群である。排便回数の増加、短時間の頻便、便意促進、便失禁・便秘などともに、便意を感じたときや排便時・排便後に強い肛門部痛を認めることがある。肛門部痛を伴う症例では、疼痛によるQOLの低下を認め、骨盤底筋群体操や器具を用いたバイオフィードバック療法などが行えないといった点からも治療に難渋することが多い。

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合剤で内因性ステロイド分泌作用や水分代謝調整作用、線維芽細胞抑制作用などの薬理作用や感染性下痢や術後癒痕、尿道狭窄に対する効果⁵⁾が報告されている。今回著効した症例はいずれも疼痛を伴い定期的な肛門拡張を必要とすることや、漏便により肛門周囲が常に湿潤浮腫状であるなど吻合部に炎症を伴っていた可能性が考えられた。柴苓湯による吻合部の抗炎症・浮腫抑制、治癒過程における線維化抑制、水分代謝調整作用による便性調整などの薬理作用がLARS改善に寄与した可能性が考えられた。

柴苓湯は治療に難渋することが多い一部のLARSの治療選択の一つになり得る可能性があり、今後は症例を集積し様々なLARSの病態に対する効果を検証していきたい。

【参考文献】

- 1) Emmertsen KJ, et al.: Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Ann Surg* 255; 922-928, 2012
- 2) Catherine LC Bryant, et al.: Anterior resection syndrome. *Lancet Oncol* 13; e403-e408, 2012
- 3) Scheer AS, et al.: The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 54; 1589-1597, 2011
- 4) Emi Akizuki, et al.: Validation of the Japanese Version of the Low Anterior Resection Syndrome Score. *World J Surg* 42; 2660-2667, 2018
- 5) 須田俊宏 ほか: 柴苓湯が示す多様な薬理作用の臨床的意義—内因性ステロイド分泌調整と慢性腎炎モデルにおける線維化抑制作用. *Mebio* 22; 84-89, 2005



当院における漢方診療の実際

知っておきたい 『ヌーベル漢方』の考え方

近畿大学東洋医学研究所 所長・教授 武田 卓 先生

1987年 大阪大学医学部 卒業、同産婦人科 入局
1996年 大阪府立成人病センター 婦人科
1998年 大阪府立母子保健総合医療センター 産科診療主任 医長
2004年 大阪府立成人病センター 婦人科 副部長
2007年 大阪大学医学部 助教(学内講師)
2008年 東北大学大学院医学系研究科 先進漢方治療医学講座 准教授
2012年 近畿大学東洋医学研究所 所長・教授
東北大学医学部産婦人科 客員教授



近畿大学東洋医学研究所は、近畿大学病院が開設された1975年に大学直属の漢方専門研究所として発足した。当研究所は、わが国で最初の漢方の臨床・基礎を研究する研究所として、現在に至るまで数多くの実績をあげている。2012年に当研究所の第4代所長・教授に就任された武田卓先生は、ご専門の女性医学を主にしながら、日々の診療と研究の両面でご活躍されている。そこで今回は、武田教授ご自身が提唱されている『ヌーベル漢方』(和洋折衷のハイブリット漢方)の考え方と、漢方治療の実際について伺いました。

自由診療を行う東洋医学研究所附属診療所

近畿大学東洋医学研究所は、発足当初より、わが国でも数少ない臨床だけでなく基礎部門も有しているという特徴があります。

基礎部門については、脳神経科学研究の権威である遠山正彌先生を中心に、最先端の分子生物学的手法を用いて、漢方薬の作用メカニズムの科学的な解明に取り組んでいます。抑肝散の神経機能に対する効果についての科学的解明や、加味逍遙散の作用メカニズムに関する研究などを精力的に進めており、国内外にその成果を多数報告しています。

臨床部門では、自由診療を行う当研究所附属診療所(週3回)と、保険診療を行う漢方診療科(週1回)を開設しています。附属診療所では煎じ薬による診療を行っていますので百味筆筒など生薬の調剤設備も有しており、専任の薬剤師が調剤と服薬指導を行っています。また、鍼灸師も在籍し、漢方と鍼灸の併用治療も行っています。

附属診療所では非常に高品質の生薬のみを使用していますし、保険診療の枠内では施行できないような検査も施行しています。もちろん、患者さんの病態によっては保険病名に関係なく、しかも複数の漢方処方と併用も行うなど、漢方薬の持つ効果を最大限に活用しています。

現在、煎じ薬を処方する医療機関は多くないため、附属診療所には煎じ薬による治療を求めてかなり遠方に居住する患者さんも通院されています。以前は不妊症治療を目

的に受診される若年女性が多かったのですが、最近では高齢患者さんを中心に中高年の患者さんが増加しています。

また、他院からの紹介患者さんも多くいらっしゃいます。近隣の医療機関はもちろんのこと、大阪府下の医療機関からご紹介いただく患者さんも増加しており、当研究所および附属研究所を広く認知いただいていることを実感しています。

西洋医学と漢方医学の特徴を活かす「ヌーベル漢方」

附属診療所は「東洋医学」を標榜していますが、決して漢方治療ですべての患者さんを診療しているわけではありません。

私自身が、産婦人科医として西洋医学の研鑽を積み重ねていく中で漢方医学の良さを知ることになり、日々の診療に漢方治療を取り入れることの必要性を実感するようになったという経緯があります。たとえば、婦人科領域の子宮頸がんでは放射線療法を施行することが多くあります。放射線療法は非常に有効な治療手段なのですが、放射線性腸炎のように西洋薬だけではコントロールが難しい副作用が現れることがあります。そのようなときに漢方薬を併用することで症状をコントロールするようになったことが、私の漢方との出会いです。その後、がん治療後の女性心身症に興味を持つようになり、治療選択肢の一つとして漢方薬を積極的に使用するようになりました。

西洋医学的にあらゆる精査をしたにもかかわらず異常所見がなく、症状も改善しないまま、肉体的、精神的、さらには経済的な負担が続くというような患者さんがいらっしゃいます。このようなケースに対して漢方治療は患者さんの体全体、症状全体を診て症状を改善するというように、西洋医学とは異なる視点からの診療ができます。つまり、西洋医学の隙間を埋め、西洋医学と漢方医学のそれぞれの特徴を活かす「和洋折衷のハイブリット漢方」が現代医学における漢方治療の適応であり、今まさに求められている医療であると考えています。

そこで、私はこの考え方を『ヌーベル漢方』と名付けました。これは、中華料理にフランス料理の良い点を取り入れた「ヌーベルシノワ」にならって名付けました。詳細については、『女性診療で使えるヌーベル漢方処方ノート』※という書籍を発刊していますので、ご興味ある諸先生には是非、お読みいただきたいと思います。

増加しているフレイル・サルコペニア

近年の高齢化の急速な進行に伴い、高齢者を中心にフレイル・サルコペニアの患者さんが非常に多いことを実感しています。しかも、コロナ禍において外出機会の減少により運動量は低下し、外部との交流機会も減少しています。このような状況において、疲労倦怠感、食欲不振などの症状を訴えても検査所見では異常がなく、漢方治療を勧められるという患者さんが増えています。このような患者さんには人參養榮湯や六君子湯などを処方する機会が多くあります。また、睡眠障害があれば酸棗仁を加えるなど、患者さんの状態や訴えに応じてフレキシブルに処方を組み立てています。

附属診療所では女性患者さんを中心に、「むくみ」「冷え症」の専門外来も開設しています。冷え症外来に、夏でも待合室で毛布を掛けているような方がいらっしゃいました。ご高齢でサルコペニアでもあったのですが、この患者さんに人參養榮湯を処方したところ、3~4ヶ月の服用でサルコペニアだけでなく冷えも著明に改善しました。体重はわずかな期間で増加しましたし、さらに1年後には毛布が必要ないばかりか、靴下も履くことなく外来に来られるようになりました。

女性医学における漢方治療の実際

更年期障害の症状は多彩ですが、特にホットフラッシュにはホルモン補充療法(HRT)が奏効しますので、私は漢方治療を目的に受診される患者さんにもホットフラッシュが主訴であればHRTを処方します。しかし、HRTだけでは精神症状等の改善が難しい場合が多くあります。そのような患者さんには漢方薬の併用が効果的です。たとえば、



(近畿大学医学部・病院事務局ご提供)

倦怠感や不安が強い場合には加味帰脾湯や加味逍遙散、さらにイライラがひどい場合は抑肝散を処方するなど、患者さんの訴えに応じて漢方処方を選択しています。

また月経前症候群(PMS)の患者さんにも西洋薬による治療を行っていますが、SSRIやピルの服用によるむくみなどの副作用対策に六君子湯、むくみが現れる場合には当歸芍薬散を処方することもあります。このように西洋医学的治療と漢方治療を組み合わせる「ヌーベル漢方」によって治療の幅が広がることを日々実感しています。

漢方薬を使用する際には他診療科の処方にも注意が必要

漢方薬はその効果に加え副作用が少ないことから、多くの臨床医が漢方薬を処方されています。漢方薬を処方される際にご注意いただきたいのは、他の診療科でも漢方薬が処方されており、患者さんによっては複数の漢方薬が処方されているケースがあることです。処方されている漢方薬によっては甘草などの生薬が重複している可能性もあるので、他の診療科から漢方薬が処方されていないかどうかを確認することも重要です。

高齢化に伴い漢方のニーズは高い

漢方薬は一剤で種々の症状を取り除くことができます。しかも非常に安価ですから、患者さんのメリットは大きいです。わが国の医療経済においても有用な治療手段です。

また、急速な高齢化に伴って増加が予想されるフレイル・サルコペニアは西洋医学的な介入方法が乏しいですが、人參養榮湯や六君子湯などのように治療効果が明らかにされている漢方薬もあります。このように、西洋医学にはない効果が期待できる漢方薬は、これからの医療において、よりニーズが高まると思います。

※女性診療で使えるヌーベル漢方処方ノート、メディカ出版、2017、定価(本体3,600円+税)

編集：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部