

特別対談

COPD診療の 現状と課題を考える

～COPD患者の身体活動性・QOL向上に
果たす人參養栄湯の役割～

漢方臨床レポート

- ▶ 肺癌、COPD、肺MAC症での人參養栄湯の使用経験
- ▶ 呼吸リハビリテーションと人參養栄湯併用が効果を認めた2症例
- ▶ 食道癌治療における人參養栄湯の有用性
- ▶ クラシエ人參養栄湯エキス細粒 特定使用成績調査
ーフレイル症例におけるサブグループ解析ー
- ▶ カッサンドラ状態にある神経症に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の役割
- ▶ 甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に
対する柴胡加竜骨牡蛎湯の後方視的研究

CONTENTS

▶ 特別対談

COPD診療の現状と課題を考える

—COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人參養栄湯の役割— … 3

昭和大学病院／昭和大学医学部内科学講座（呼吸器・アレルギー内科学部門） 相良 博典

福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座 柴田 陽光

▶ 漢方臨床レポート

肺癌、COPD、肺MAC症での人參養栄湯の使用経験 … 10

藤沢市民病院 呼吸器内科 西川 正憲

呼吸リハビリテーションと

人參養栄湯併用が効果を認めた2症例 … 13

松阪市民病院 呼吸器センター 畑地 治

食道癌治療における人參養栄湯の有用性 … 16

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学 張野 誉史、田中 晃司

クラシエ人參養栄湯エキス細粒 特定使用成績調査

—フレイル症例におけるサブグループ解析— … 20

横澤 智大¹⁾、酒井 克岳²⁾、大野 晶子³⁾、下村 歩¹⁾、宮崎 愛梨¹⁾、高橋 正昭¹⁾

1) クラシエ薬品株式会社 医薬学術部、2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

3) クラシエ製薬株式会社 安全管理部

カッサンドラ状態にある神経症に対する

柴胡加竜骨牡蛎湯の役割 … 26

ルリア記念クリニック 小徳 勇人

甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に

対する柴胡加竜骨牡蛎湯の後方視的研究 … 28

医療法人社団 愛心会 なんぶ甲状腺クリニック 楠部 潤子

▶ BASIC RESEARCH

老化に伴う日常生活動作の

減退に対する人參養栄湯の効果 … 31

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 河口 恵、道原 成和

▶ 当院における漢方診療の実際

漢方治療のニーズがますます高まるこれからの医療

—呼吸器内科・女性外来における漢方診療の実際— … 34

和歌山労災病院 呼吸器内科／働く女性健康研究センター、女性専用外来 辰田 仁美

phil漢方

No. 91

(2022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。お願い申し上げます。

COPD診療の 現状と課題を考える

—COPD患者の身体活動性・QOL向上に
果たす人参養栄湯の役割—

昭和大学病院 病院長／
昭和大学医学部内科学講座（呼吸器・
アレルギー内科学部門） 主任教授
相良 博典 先生

福島県立医科大学
医学部呼吸器内科学講座 主任教授
柴田 陽光 先生

慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease：COPD）は、世界的に主要な死亡原因の一つであり、本邦においても患者数は500万人を大きく超えると推計されている。近年のCOPD治療薬の開発には目覚ましいものがあり、疾患の良好なコントロールも可能となってきたが、一方で未診断・未治療の状態で放置されている潜在患者が多いことや、さまざまな併存症を抱える患者の高齢化が進んでいる現在、適切な診断と最善な治療の選択が重要な課題となっている。

そこで、COPDの現状と今後の課題について、『COPD診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]』の改定の責任者である福島県立医科大学の柴田陽光先生と、本領域の第一人者であり、COPDに合併するフレイル対策における人参養栄湯の可能性を検討されている昭和大学の相良博典先生にご討論いただいた。

I COPDの診断と治療における 現状の問題点

疫学調査結果に見るCOPDの問題点

相良 COPDは新たな薬剤の開発によって近年、大きく進歩していますが、その一方で多くの問題が指摘されています。

そこで、『COPD診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]』¹⁾（以下、ガイドライン）の作成委員会委員長を務められた柴田陽光先生とともに、COPDの診断と治療における現状および将来の課題、そして患者さんの健康寿命延長のために不可欠ともいえるフレイル対策などについて、幅広く考えたいと思います。

柴田 相良先生がご指摘のように、COPDの診断・治療には大きな問題が山積しています。その一つに潜在患者さんの多さが挙げられます。わが国のCOPDに関する代表的な疫学研究であるNippon COPD Epidemiology study（NICE study）²⁾の結果から、日本人のCOPD有病率は8.6%であり、患者数は530万人以上であると見積もられています。しかし、COPDの診断・治療を受けている方はわずか20万人程度ですから、非常に多くの患者さんが未診断・未治療の状態で放置されていることになります。その方々の多くは現在も喫煙を続けていますから、COPDがより進展しているであろうことは容易に想像できます。

相良 柴田先生は山形県で疫学調査を実施されていますが、同様の傾向はありましたか。

COPD診療の現状と課題を考える — COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人參養栄湯の役割 —



柴田 陽光 先生

1991年 山形大学医学部 卒業
 1995年 山形大学大学院医学研究科 修了
 1999年 シンシナティ子供病院医学センター
 Research Fellow
 2001年 山形大学医学部附属病院 助教
 2006年 山形大学医学部附属病院 講師
 2010年 山形大学医学部附属病院 病院教授兼任
 2017年 福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座
 主任教授

柴田 山形大学では21世紀COEプログラム「地域特性を生かした分子疫学研究」の一環として、山形県高島町の一般住民を対象に2004年から2006年にかけて自治体主催の基本健診の際にスパイロメトリーを施行するという形で疫学研究を行いました。その結果、40歳以上の2,917人中10.6%に気流閉塞が指摘されました。さらに、その割合は年代が上がるほど高く、70歳以上の男性の1/4が有症者という結果でした(図1)³⁾。

COPDを早期に適切に診断することが重要

相良 つまり、問題の根底には診断の遅れがあるということですね。COPDの診断にはスパイロメトリーが必須ですが、呼吸器の非専門医の先生方にとってはハードルが高いように思います。また、患者さんも喫煙を始めてから発症までに20～30年を要するため呼吸機能は徐々に低下してくるため、たとえ息切れなどの症状が現れても“それは年のせい”と見過ごされていることが多く、それが受診の機会を逸する要因になっています。一般健診にスパイロメトリーを組み入れて、より診断効率を向上させることも必要だと思います。

柴田 おっしゃるとおりであり、それが理想です。ただ、

肺がん検診など自治体の事業に携わった経験から、実際にスパイロメトリーを導入することは予算や人的な問題があるため容易ではないことが想像できます。

相良 COPDは増悪というイベントを起こしますが、それが受診のきっかけとなり、診断につながりませんか。

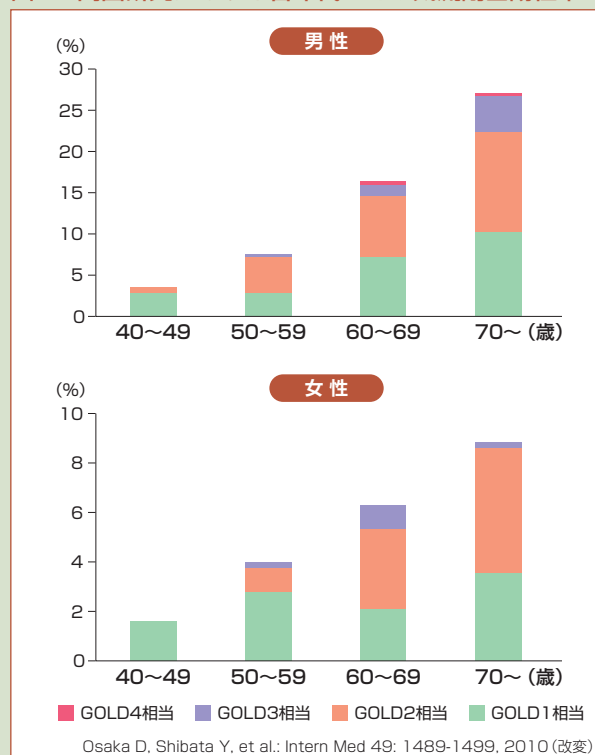
柴田 増悪時の症状は軽度なこともあり、それが受診のきっかけになるとは限りませんし、たとえ医療機関を受診されても気道感染や気管支炎として扱われているケースが多いように思います。むしろ、COPD-Q⁴⁾やCOPD-PS⁵⁾などのCOPDをスクリーニングする質問票を活用し、COPDが疑われるようなら医療機関で精査していただくというような働きかけのほうが、より現実的ではないかと思っています。

相良 高島研究では、治療介入をされた気流閉塞の有症者はいましたか。

柴田 健診の結果はご本人にお戻ししましたが、その後のフォローはできていません。高島町の公立病院の呼吸器内科医に研究期間中の受診動向を確認しましたが、健診の結果を受けて受診された方はそれ程多くなかったようです。

相良 たとえCOPDと診断されても治療にまではなかなか結び付かない、それが現状だということですね。

図1 高島研究における各年代ごとの気流閉塞陽性率



COPD患者はさまざまな併存症を抱えている

相良 COPDの死亡者数は現在も約18,000人/年で、高止まりの状態が続いています⁶⁾。

柴田 COPDによる死亡率は確かに高く、死亡者数も減少していませんが、死亡者の年代別の割合を見ると高齢者の割合が増加していることは高畠研究でも明らかでした^{3, 7)}。つまり、COPD患者さんは比較的長寿なのですが、それが逆に多くの問題を生む背景にもなっています。多くのCOPD患者さんは症状を抱えたままなので健康関連QOLは低下した状態が続きますし、高齢化は種々の併存症の発症にもつながっています。

相良 COPDは病気の宝庫と言われるくらい、患者さんは多くの併存症を抱えています。

柴田 COPDはさまざまな疾患を併存することが報告されています¹⁾、中でも肺がんと心血管疾患は特に生命予後に対するインパクトが強いことが知られています。高畠研究では呼吸機能検査が施行された対象者を2010年まで平均7年間追跡し、亡くなられた127人については高畠町が発行する死亡小票をもとに死亡解析を行いました。その結果、1秒量の低下は総死亡、心血管死に有意に直結しており、呼吸機能の低下は一般住民の心血管病の予後に強いインパクトを及ぼしていることが確認されました(図2)⁸⁾。

COPDの認知度は高くない

相良 世界的にはCOPDは死亡原因の第3位で関心度も高いですが⁹⁾、わが国ではCOPDの認知度の低さも大きな問題となっています。

柴田 認知度向上のために多くの自治体では専門医の先生と協力して様々な取り組みが行われています。しかし、実際の認知度はわずか28%です¹⁾。ただ、必ずしもCOPDという病名で認知していただかなくても、肺気腫や慢性気管支炎と捉えていただくことでも良いのかもしれない。

相良 確かに肺気腫だとご存じの方はいらっしゃる。

図2 高畠研究における1秒量が死因に及ぼすインパクト

死因	HR	95% CI	p値
総死亡	0.89	0.82~0.98	0.019
心血管病死	0.72	0.61~0.86	0.0002

FEV1 %predictedが10%増加することのハザード比を提示。
年齢、性別、喫煙量、血圧、肝機能、腎機能、血糖値、脂質値で補正済み。
HR: ハザード比、CI: 信頼限界。

Shibata Y, et al.: PLoS One.8: e83725, 2013 (作図)



相良 博典 先生

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

柴田 呼吸器内科医にとってはCOPDという病名を知っていただきたいという想いはありますが、患者さんにとってはそれほど大きな問題ではないのかもしれない。

COPDに対してどの段階から治療介入をするか

相良 もう一つの問題として、COPDのどの段階から治療介入をすべきか、たとえば軽症から治療介入すべきかなど、いろいろな考え方があると思います。

柴田 呼吸機能がさほど悪くはない、たとえば対標準1秒量(FEV1 %predicted)が80%以上で症状は軽く、CAT(COPD assessment test)スコアが5点未満のような方であれば、気流閉塞は弱くかつ症状も乏しいということになりますので、私はまずは禁煙をしていただきます。禁煙は治療の意味合いもあり、禁煙によって以後の呼吸機能の低下を抑えられる可能性が高いからです。

逆に、CATスコアが5点を超えたり、1秒率が80%未満と呼吸機能が低下している方であれば薬物による治療介入を強く推奨します。そのような方は増悪のイベント時に受けるダメージは大きいですし、増悪を起こす頻度・リスクが高まるからです。

COPD診療の現状と課題を考える

— COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人参養栄湯の役割 —



Ⅱ ガイドラインの改定とそのポイント

ガイドライン【第6版】の主な改定点

相良 柴田先生のご尽力によってガイドライン【第6版】が発行されました。第5版からの改定点は多くあると思いますが、特にポイントとなる部分について解説をお願いします。

柴田 ガイドラインの主な改定のポイントは図3に示すとおりです¹⁾。

特に重要なポイントの一つに、『管理目標』の更新があります。「疾患進行の抑制および健康寿命の延長」とすることで、単に寿命の延長だけでなく、健康寿命を延長することが大切であることを示しています(図4)。

治療に関しては、「安定期管理アルゴリズム」を更新しており、実臨床に即して喘息病態非合併例と合併例に分けて記載しています。さらに、治療に関するClinical Question (CQ)を作成し、各CQに対してシステマティックレビュー

と推奨決定会議を行い、エビデンスと推奨の程度を明確に理解できるようにしました。

その他、先ほども話題となりました併存症については「貧血」を追加したことや、「プライマリケア医と呼吸器専門医の役割の明確化」についても詳述しています。

相良 「新興感染症流行とCOPD」の項目が追加されていますが、たとえば、COPD患者さんがCovid-19に感染したときに、「早く病院に行きなさい」と言うのか、「じっとしていなさい」と言うのか、その点についてはいかがですか。

柴田 COPDの患者さんで大切なことはワクチン接種歴の確認です。ワクチンを3~4回しっかりと接種している方はあまり重症化していない印象があるので、たとえ感染しても大慌てで受診していただく必要はないと思います。ただし、併存症を多く合併している方や、発熱が続いたり呼吸困難感が普段よりも悪いといったときには早めに受診していただくように指導することが必要だと思います。

相良 リスクがいくつも重なってしまうと、かなり増悪するケースがあるので、そこが一つのポイントですね。

図3 ガイドライン【第6版】改訂の主要ポイント

- ① 全身併存症の追加：貧血
- ② 診断の契機の記載の具体化
- ③ 併存症・合併症の初期診断時の評価
- ④ 身体活動性の項目の追加
- ⑤ 検査項目の追加：強制オシレーション法、栄養評価
- ⑥ 管理目標の更新：疾患進行の抑制および健康寿命の延長
- ⑦ 安定期管理アルゴリズムの更新；喘息病態非合併例と合併例に分けて記載
- ⑧ 吸入指導の項目の追加
- ⑨ プライマリケア医、呼吸器専門医の役割の明確化
- ⑩ Clinical Questionの章の追加
- ⑪ 健康日本21とCOPD：COPD認知度の推移状況を記載
- ⑫ α 1-アンチトリプシン欠乏症補療法の記載
- ⑬ 新興感染症流行とCOPD：作業診断と管理手順を記載

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022【第6版】（作図）

非薬物療法（栄養補給療法、呼吸リハビリテーション）

相良 COPDの薬物療法に関しては「安定期管理アルゴリズム」が更新され、より実臨床に即した記載となっています。COPDの患者さんは痩せ型が多いですが、そのような患者さんの栄養をどのように管理していくのか、さらにはフレイル・サルコペニアの問題を考えると、非薬物療法も含めてさらに踏み込んだ治療に取り組んでいくことも必要だと思います。

柴田 ご指摘のように、COPDの患者さんにおける栄養管理、さらにはフレイルへの介入は非常に大切です。COPDの患者さんがフレイルに陥ってしまうと、元の状態に戻すことは難しいですから、栄養管理や呼吸リハビリテーションを積極的に行うことも大切だと思います。

ガイドラインでは、Clinical Questionで「運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラム(CQ12)」と「栄養補給療法」(CQ13)に関してレビューをしています(図5)¹⁾。

相良 呼吸リハビリテーションは非常に重要ですが、重症度に応じた適切なプログラムを選択しないと、かえって逆効果になるケースもありますね。

柴田 患者さんのコンディションに応じて、どの程度の負荷をかけるのかを考慮することが非常に大切です。

相良 ありがとうございます。今般の改定で非常にわかりやすく、内容もより充実したという印象を持ちました。

図4 ガイドライン【第6版】改訂の主要ポイント
—COPDの管理目標—

【第5版】

- I. 現状の改善**
- ① 症状およびQOLの改善
 - ② 運動耐容能と身体活動性の向上および維持
- II. 将来のリスクの低減**
- ③ 増悪の予防
 - ④ 全身併存症および肺合併症の予防・診断・治療

【第6版】

- I. 現状の改善***
- ① 症状およびQOLの改善
 - ② 運動耐容能と身体活動性の向上および維持
- II. 将来のリスクの低減***
- ① 増悪の予防
 - ② 疾患進行の抑制および健康寿命の延長

*：現状および将来リスクに影響を及ぼす全身併存症および肺合併症の診断・評価・治療と発症の抑制も並行する。

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2018【第5版】
COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022【第6版】（作図）

図5 Clinical question
—栄養補給療法、呼吸リハビリテーション—

CQ12 安定期COPDに対して、運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラムを推奨するか？

CQ12の推奨 安定期COPDに対して、運動療法を含む呼吸リハビリテーションプログラムを行うことを強く推奨する。

エビデンスの確実性 ④ 強い

CQ13 安定期COPDに対して、栄養補給療法を推奨するか？

CQ13の推奨 安定期COPDに対して、栄養補給療法を弱く推奨する。

エビデンスの確実性 ⑤ とても弱い

COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版]（作図）

III COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性

相良 柴田先生にご指摘いただいたように、COPDの患者さんの高齢化は新たな問題につながっています。その一つにフレイルがあります。たとえば、食欲不振に対してどのような治療法があるかを考えたとき、西洋薬だけでは限界を感じる場合があります。

われわれは現在、COPD患者さんのフレイルに対する漢方薬を用いた取り組みを進めています。そのきっかけとなった症例は76歳の男性で重喫煙者です。あらゆる治療でも効果がなかったため、クラシエ人參養栄湯を使ってみたところ、24週間の投与で劇的な効果が得られました（図6）^{10）}。

さらに、人參養栄湯の効果を客観的に評価する必要があると考えて、前向きランダム化比較試験を行いました。対象は当科外来に通院中のフレイル・プレフレイル状態のCOPD患者さんです。クラシエ人參養栄湯を24週間投与した人參養栄湯群（31例）と従来治療を継続した対照群（31例）の2群での比較検討を行いました^{11）}。

その結果、主要評価項目の基本チェックリスト（KCL）スコアについては、人參養栄湯群で改善傾向がみられました（図7）。また、副次評価項目ではCATスコアと食欲を評価するSNAQ（Simplified Nutritional Appetite Questionnaire）スコアは両群間で有意差があり（図8：次頁参照）、HADSスコア（不安、抑うつ）に関しても同様の結果でした。実際に人參養栄湯を服用していただいた方では、痩せ型の患者さんがどんどんとお元気になる姿が何人にもみられ、人參養栄湯が奏効する“super-responder”が存在するという印象を持ちました。人參養栄湯はフレイルに陥っている患者さんに使用すべき薬剤であり、COPD患者さんのQOL向上に有用であると考えています。

図6 COPDのフレイルに対する人參養栄湯の効果
—症例提示—

症例：76歳 男性

【現病歴】 1日40本のタバコを55年間喫煙し、69歳でCOPDと診断された。72歳で在宅酸素療法が導入され、すでに吸入抗コリン薬、吸入 β_2 刺激薬、吸入ステロイド薬、カルボシステイン、アムブロキシソール、テオフィリンなどによる治療を行っていたが、経時的に心身の衰弱が進行していた。

身体的脆弱性に対し、教育入院させ運動リハビリテーション・呼吸リハビリテーション、精神的脆弱性に対しては、教育入院中に精神科の診療にて、抗不安薬の処方開始されたが、効果は得られなかった。

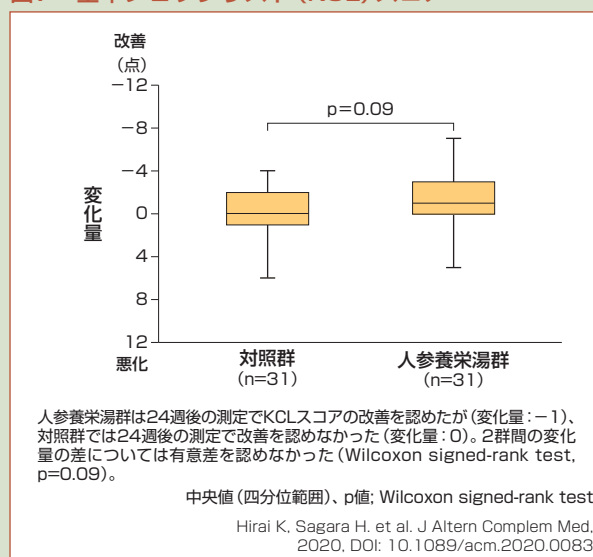
【治療】 クラシエ人參養栄湯エキス細粒（7.5g/日）を24週間処方した。

【治療経過】

項目	投与開始前	投与24週後
体重(kg)	46.5	54.5
筋肉量(kg)	32.1	38.3
体脂肪率(%)	26.3	25.3
基本チェックリスト(スコア)	15	6
CAT(スコア)	26	12
HADS(不安)(スコア)	13	5
HADS(抑うつ)	15	5

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

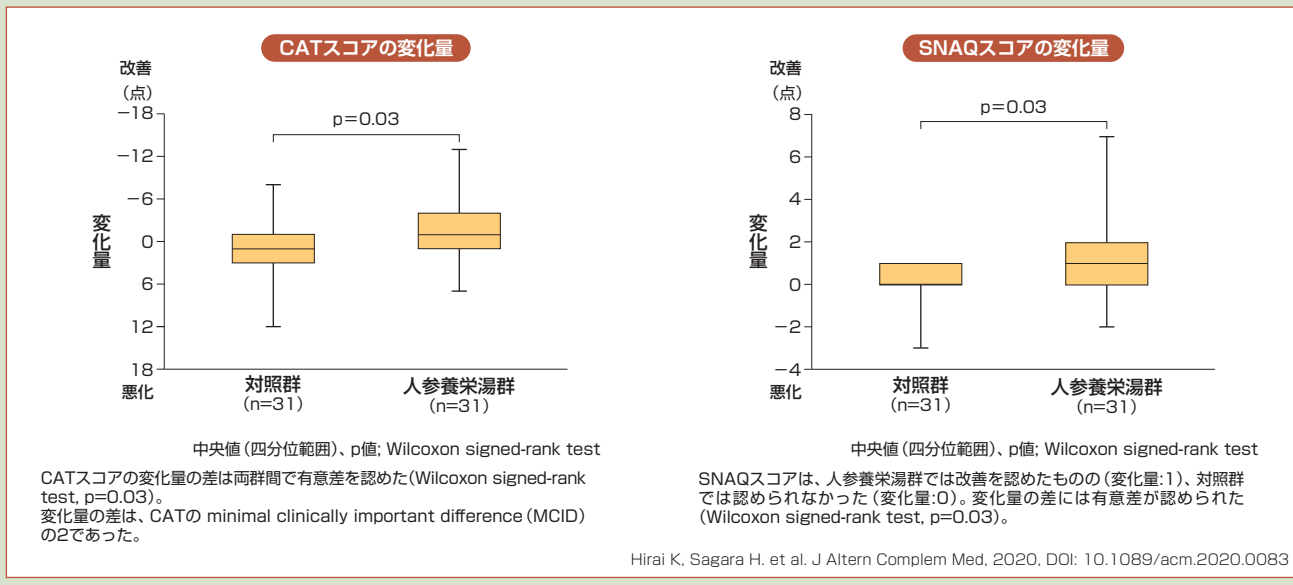
図7 基本チェックリスト(KCL)スコア



柴田 私は先生の報告を拝見するまで漢方薬の使用経験はほとんどなかったのですが、現在はフレイルの要素が強い患者さんを中心に人參養栄湯を処方しており、その効果を実感する症例を経験しています。たとえば、フレイル状態の女性患者さんに人參養栄湯の投与を開始したところ、食欲が増したということで喜んで服用を続けておられます。ただし、患者さんによって飲めないという方もいらっしゃるの、どのような患者さんが、先生がおっしゃる“super-responder”なのかということに非常に興味があります。

COPD診療の現状と課題を考える — COPD患者の身体活動性・QOL向上に果たす人參養栄湯の役割 —

図8 CATスコア・SNAQスコア



IV COPD診療のこれから

相良 冒頭にも触れましたように、COPDの早期診断が非常に重要であることから、非専門の先生方との連携を積極的に進めていく必要があると思います。

柴田 医療連携については、ガイドラインに「COPDの病診連携」の項目を設けており、プライマリケア医と呼吸器専門医の役割を明確化しています。COPDの早期診断については作業診断と管理の手順も作成しましたが、とにかく作業診断でも構わないのでまずは実施していただくことが重要であり、COPDが疑われるようなら是非、精査目的に呼吸器専門医にご紹介いただきたいと思います。

相良 先生は医療連携の取り組みをしていらっしゃいますか。

柴田 私は、手始めに“病薬連携”を進めています。非専門の先生の中には吸入療法に慣れていないという方も多いと思いますので、まずは薬剤師の先生に吸入療法をしっかりとご理解いただくことで、COPD治療のすそ野を広げる試みを行っています。

相良 薬剤師の先生からいただく情報も非常に重要です。処方した吸入薬が実はたくさん余っているというケースもかなりありますから、服薬アドヒアランスの向上を図ることも含めて、病薬連携も大いに意味があると思います。

柴田 ガイドラインにもありますように、専門医の先生方には病診連携にも積極的に取り組んでいただくことで、COPDの抱える問題点が少しでも解決されることが望まれます。

相良 柴田先生のお話から、COPDの診断・治療の問題点と今後の課題がより浮き彫りにされたものと思います。

【参考文献】

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン2022 [第6版], メディカルレビュー社
- 2) Fukuchi Y, et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004
- 3) Osaka D, Shibata Y, et al.: Relationship between habit of cigarette smoking and airflow limitation in healthy Japanese individuals: the Takahata study. *Intern Med* 49: 1489-99, 2010
- 4) Samukawa T, et al.: Development of a self-scored persistent airflow obstruction screening questionnaire in a general Japanese population: the Hisayama study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 12: 1469-1481, 2017
- 5) Martinez FJ.: Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD* 5: 85-95, 2008
- 6) 厚生労働省 人口動態統計 2020年
- 7) 柴田陽光: COPDの疫学的動向と医療経済的インパクト. *Medical Practice* 35: 1199-1204, 2018
- 8) Shibata Y, et al.: A lower level of forced expiratory volume in 1 second is a risk factor for all-cause and cardiovascular mortality in a Japanese population: the Takahata study. *PLoS One* 8: e83725, 2013
- 9) WHO: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 1DEC 2017. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-\(copd\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd))
- 10) Hirai K, Sagara H, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin' yoeito Therapy: A Case Report. *Front Nutr*. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.
- 11) Hirai K, Sagara H, et al.: Usefulness of Ninjin' yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *J Altern Complement Med*. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.

取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部
写真: 中島 弘人

肺癌、COPD、肺MAC症での人參養榮湯の使用経験

藤沢市民病院 呼吸器内科（神奈川県） 西川 正憲

高齢の呼吸器疾患患者に対する西洋医学的な治療だけではサルコペニア・フレイルへの進行を予防することは難しい。人參養榮湯は、気・血の両方を補い、病後・術後の食欲不振や倦怠感の治療に用いられる漢方薬であり、サルコペニア・フレイル対策の新たな治療戦略の一つとして注視されている。そこで、適切な西洋医学的な治療を施行したうえで、消耗状態に対して人參養榮湯を併用することで体重の増加を認めた3症例を供覧する。人參養榮湯の併用は栄養状態の維持・改善のための補助療法として、西洋医学的な治療を補完する効果が期待された。

Keywords 人參養榮湯、非小細胞肺癌、COPD、肺MAC症、食欲不振、体重減少

緒言

肺癌、COPD、非結核性抗酸菌症など呼吸器疾患の多くは消耗性疾患である。人參養榮湯は、消耗性疾患の患者にも投与される伝統的な漢方薬である。ガイドライン診療が重要視されているが、西洋医学的なエビデンスがある薬物療法・非薬物療法では対応できない部分（アンメット・メディカル・ニーズ）を経験することは少なくない¹⁾。超高齢社会となり、サルコペニア・フレイルなどに該当する患者が増えている²⁾。このような部分に対するサポータティブ治療（補剤）として、簡単な助言とともに人參養榮湯を用いたことで、食欲不振が改善し、体重減少を抑え、体力が回復した3症例の経験を報告する。

症例1 70歳代後半の男性

肺扁平上皮癌ⅢB期に対し、8ヵ月前から同時化学放射線療法と免疫チェックポイント阻害薬による地固め療法を受けていた。免疫関連有害事象として破壊性甲状腺炎と甲状腺機能低下症（Grade 2）を、1ヵ月前に副腎転移などを認めた。がん化学療法が望ましいと考えられるが、るい瘦が進行し、通院が負担となっているため、自宅近くの当院に紹介され受診した。お薬手帳には、経口経腸栄養剤やアナモレリンなどの処方歴があったが、食欲増進には結びつかなかったため、中断されていた。この2週で食欲は急激に低下し、市販のバランス栄養補助食品を無理にでも摂取するように努めていたが、3ヵ月前に54kgあった体重は48kgまで低下していた。倦怠感が強く、これまで自炊していたものを宅配食に移行したが摂取できない状態であった。30m程度の歩行で呼吸困難があり、日中は座つ

て過ごすことがほとんどとのことであった（PS3相当）（表）。クラシエ人參養榮湯エキス細粒2.5g/包 3包 分3：食前を処方するとともに、「まずは好きな食べ物を」と助言した。2週後の外来では、顔色が少し良く見え、「食事が摂れるようになった」という。自宅でもできる「下肢の筋力トレーニング」³⁾について支援を行い、可能な範囲で行うことを奨めた。4ヵ月後も体重は48kg前後で推移する状態であったが、「食欲が出て宅配弁当を食べている」「毎日、体操を行い、2,000歩程歩いている」と、ADLは改善した。その後、自身で買い物にも行けるようになった。

人參養榮湯による有害事象は認めなかった。

症例2 60歳代前半の男性

20数年前にCOPDと診断された。3年前に大腸癌で開腹切除術の既往がある。2年半前にHOT（home oxygen therapy）を導入され、2年前に包括的呼吸リハビリテーションのために短期入院を行った。ICS/LABA/LAMA、

表 パフォーマンス・ステータス（全身状態：PS）

0	まったく問題なく活動できる。発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っている作業は行うことができる。例：軽い家事、事務作業
2	歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
3	限られた自分の身のまわりのことしかできない。日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
4	まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。完全にベッドか椅子で過ごす。

ECOG（米国の腫瘍学の団体の1つ）が定めた指標を日本臨床腫瘍研究グループ（JCOG）が日本語訳したもの。
PS 0～1であれば、全身状態良好と判断でき、一般的に、がん薬物療法の適応があるとする指標の1つである。

https://ganjoho.jp/public/qa_links/dictionary/dic01/modal/Performance_Status.html

徐放性テオフィリン薬、LTRA、経口副腎皮質ステロイド5mg/日を、また日々のトレーニングと散歩などとともに継続していた。食事摂取時にむせることが多くなり、食欲不振もあり、1年前に53kgあった体重が49kgに低下した。クラシエ人参養栄湯エキス細粒2.5g/包 2包 分2：食前を追加処方するとともに、「健口体操」リーフレット⁴⁾で嚥下機能低下を改善させることも大切であることを説明した。4週後の外来では、「漢方薬を飲んでいて、食欲が出て、食事ができる。むせることが減った。ストレッチや散歩もはかどる。なんとなく合っている」と言う。内服開始後の体重は50kg前後で推移している。

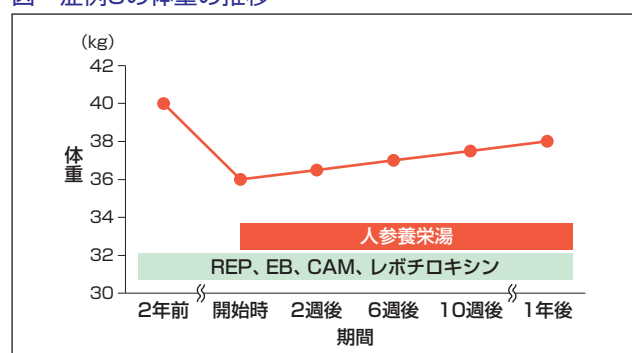
人参養栄湯による有害事象は認めなかった。

症例3 70歳代前半の女性

肺MAC症にて、7年前からREP、EB、CAMによる治療を2～3年ずつ断続的に受けていた。X年5月に当院を紹介され受診した。21年前に甲状腺機能亢進症と診断され、レボチロキシン12.5μg/日を内服している。12年前に胃癌で胃3/4切除術の既往がある。当院受診時には、咳と痰（黄や黒っぽかったり、時に血液が混じっている）を認め、急に動いたり、階段を昇ったりすると呼吸困難を認める。食欲不振を認め、体重は当院受診2年前の40kgから当院受診時には36kgまで減少していた（身長156cm、BMI 14.8kg/m²）。クラシエ人参養栄湯エキス細粒2.5g/包 2包 分2：食前を追加処方するとともに、「まずは好きな食べ物を」と助言を添えた。2週後の外来では、「少し食欲が出てきた」と言い、体重は36～37kgであった。6週後には、「食欲が出てきた」、体重が37kg前後で、10週後には「食欲がある」、体重は37～38kgと増加を認めた。1年以上経過し、体重は38kg前後で推移している（図）。

人参養栄湯による有害事象は認めなかった。

図 症例3の体重の推移



考 察

人参養栄湯は、消化器のはたらきを高め、栄養をすみずみにいきわたらせ、「気」と「血（けつ）」の両方を補い、病後や術後の食欲不振や倦怠感、体力低下に対して用いられている漢方薬である。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せる「補剤」として使用されている⁵⁾。

近年ではサルコペニア・フレイルに対して、人参養栄湯の有用性が報告されている²⁾。サルコペニアは、筋萎縮や筋力低下の状態である⁶⁾。フレイルは、このサルコペニアに限らず、身体が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、加齢や疾患により体力が消耗し、筋力が衰え、疲れやすくなり、座りがちな生活習慣に陥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指している。

高齢の呼吸器疾患患者に対して、西洋医学的には、ガイドラインなどに従い適切な抗悪性腫瘍薬、吸入薬、内服薬、抗菌薬などの薬物療法を行うとともに、禁煙、インフルエンザ・肺炎球菌ワクチン接種による感染症リスク低下、リハビリテーションなどの非薬物療法による全身管理をすることになるが、それだけではサルコペニア・フレイルへの進行を予防することは難しいと感じる¹⁾。

人参養栄湯の作用機序の一つとして、胃から放出されるグレリンと視床下部に存在する神経ペプチドY (NPY) という空腹系がある。この空腹系の減弱が悪液質の機序の根幹となっている。グレリン-NPY空腹系は、人参養栄湯の強力な食欲促進作用や抗サルコペニア作用を説明しうると考えられる。陳皮成分はセロトニン系の抑制を解除し、また茯苓成分はグレリンの分解酵素エステラーゼを阻害し、グレリン-NPYシグナルを増強する。人参養栄湯はグレリン非依存性でNPYを直接活性化し、強力な食欲促進作用の根幹をなしている。グレリン-NPYの下流にはオレキシンが存在し、これも食欲促進作用や行動活性化をもたらすものと考えられる^{2, 7)}。また、人参養栄湯ががん悪液質や老化のモデルマウスにおいて筋肉量の低下やアミノ酸代謝を改善することや、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が明らかになり、骨格筋障害であるフレイル・サルコペニアへの対策の新たな治療戦略の一つとして注視されている⁸⁾。

外来化学療法中の非小細胞肺癌患者への人参養栄湯投

与によりQOLが改善すること⁹⁾やフレイル・プレフレイル COPD患者に人參養榮湯を投与したランダム化比較試験でフレイルの改善傾向¹⁰⁾が報告されている。また、抗酸菌症治療における抗菌化学療法と漢方薬を用いる免疫補助療法の有用性について、人參養榮湯などの漢方薬の単独投与や抗菌薬との併用投与が有効であったとされる臨床例が報告され、漢方薬の薬効について免疫賦活効果との関連も指摘されている¹¹⁾。このように、人參養榮湯などの漢方薬は、補剤として「気」や「血」を補いながら、全身状態の回復に有用であることが想定される。サルコペニア・フレイルに陥りやすい呼吸器疾患患者に対して、適切な西洋医学的治療を施行した上で、消耗状態に対して人參養榮湯を併用することは、栄養状態(体重)維持・改善のための補助療法として、西洋医学的治療を補完する効果があると考えられる¹²⁾。

このように栄養状態(体重)維持・改善を期待しうる人參養榮湯であるが、サルコペニア・フレイルからの離脱を期待するためには、適切な運動(リハビリテーション)を効果的に併用することも大切である¹³⁾。また、食事の栄養管理も重要であるが、長期にわたり食欲低下があり、体重が減少した患者に対しては、コントロール不良の糖尿病などがなければ、「まずは好きなものを、少量から、1日に何回かに分けて食べる」とから始めることが第一歩である。こうしたアドバイスとともに、人參養榮湯を併用することで、食欲回復も期待できることが多い。ある程度食事ができるようになれば、摂取するタンパク質量、カロリーなども、管理栄養士などと相談することができるであろう。

筆者自身は、通常の診療で筋力や筋肉量の測定を含めた客観的指標を用いてはいないが、食事摂取量(内容)や日常生活活動状態とともに、体重に着目し、患者の同意があれば人參養榮湯を処方している。処方にあたっては、「まずは食べられるものから食べましょう」などの声がけとともに、「健口体操」リーフレットによる嚥下機能低下改善や「下肢の筋力トレーニング」による歩行力向上に向けた助言を添えることで、消耗状態にある呼吸器疾患患者のADLやQOLを改善できるのではないかと期待している。

【参考文献】

- 1) 畑地 治: 当院における漢方診療の実際 アンメットニーズを満たす漢方薬ー呼吸器疾患治療における人參養榮湯の可能性ー. phil漢方 88: 26-27, 2022
- 2) Sameshima N, et al.: Herbal Medicine Ninjin'yoeito in the Treatment of Sarcopenia and Frailty. Front Nutr 5: Article 126, December 2018
- 3) NPO法人キャンサーネットジャパン: 高山浩一監修、もっと知ってほしいがん悪液質の予防と改善のこと、がん治療中の食欲低下、体重減少. 図表11、13頁、
<https://www.cancernet.jp/akuekishitsu>
- 4) 藤沢市: 歯と口の健康情報「健口(けんこう)体操」リーフレット.
<https://www.city.fujisawa.kanagawa.jp/kenko-z/kenko/kenko/hatokuchi/okuchi.html>
- 5) Suzuki S, et al.: Safety and Effectiveness of Ninjin'yoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. Front Nutr 6: Article 14, February 2019
- 6) 浅井一久 ほか: COPDモデルマウス骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果. phil漢方 83: 20-22, 2021
- 7) 乾 明夫: がん緩和医療と人參養榮湯ーより良き支持療法を目指して. phil漢方 71: 13-17, 2018
- 8) Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 α Expression. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 15: 3063-3077, 2020
- 9) 石浦嘉久 ほか: 非小細胞肺癌外来化学療法患者のQOLに対する人參養榮湯の効果. 癌と化学療法 (Jpn J Cancer Chemother) 45: 1071-1074, 2018
- 10) Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 11) 佐野千晶 ほか: 抗酸菌症の抗菌化学療法への生薬・漢方薬の併用の試み. 結核 92: 603-612, 2017
- 12) 相良博典: 明らかにされつつある人參養榮湯の新たな可能性ーCOPD患者のフレイルに対する人參養榮湯の有用性ー. phil漢方 81: 3-8, 2020
- 13) 嘉摩尻伸 ほか: COPD患者に対するリハビリテーション 栄養介入と人參養榮湯の効果ーサルコペニアを併発した2症例の報告ー. phil漢方 87: 11-13, 2022

呼吸リハビリテーションと 人參養栄湯併用が効果を認めた2症例

松阪市民病院 院長 兼 呼吸器センター長（三重県） 畑地 治

呼吸器疾患患者の多くは、疾患の進行に伴い食欲不振や疲労倦怠、体重減少などの症状を呈し、ADLの低下がみられるようになるが、原疾患の治療のみでこれらの症状を改善することは難しい。そこで、呼吸リハビリテーションと、疲労倦怠や食欲不振に広く用いられADLの改善に寄与することが期待できる人參養栄湯を併用したところ、効果が得られた2症例を経験した。本稿では、各症例の詳細を紹介し、呼吸リハビリテーションと人參養栄湯の併用の効果について考察した。

Keywords 間質性肺炎、2型呼吸不全、呼吸リハビリテーション、人參養栄湯

はじめに

呼吸器疾患は肺癌などの悪性腫瘍、感染症、間質性肺炎、COPDなど、多岐にわたるが、いずれの病変も進行すると、心身の活力が低下し、生活機能が低下するいわゆるフレイル状態となる。しかしながら、この状況は早期に治療介入することにより、生活機能の維持向上が可能な状況である。人參養栄湯を含む治療介入でフレイル状態を脱却しえた症例を経験したので報告したい。

症例1 81歳 男性

【現病歴】 近医にて認知症で通院中、(X-2年4月)間質性肺炎を指摘され、松阪市民病院呼吸器内科を受診した。精査を行い、特発性肺線維症(以下IPF)と診断、半年毎の経過観察とするも次第に呼吸機能が悪化するため、(X-1年8月)よりニンテダニブによる治療を開始し、外来にて3ヵ月毎の通院フォローを行っていた。X年10月定期通院の際、下肢筋力が低下し、歩行困難となったとの訴えがあった。その際、発熱や炎症反応の上昇、画像の急速な悪化はなく、間質性肺炎急性増悪ではなく、ディコンディショニングが原因であると判断し、家人と相談の上、外来で加療することにした。体重減少が著しく、ADLも低下していたため、食欲不振と疲労倦怠の改善を目標にクラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5gを分2で処方し、外来にて週2回の呼吸リハビリテーション(以下、リハビリ)を開始した。

【喫煙歴】 50Pack・Year

【既往歴】 認知症にて近医通院中

【理学所見】 身長156.9cm、体重42.8kg(2年7ヵ月で14kg減少)。両下肺野を中心に捻髪音を聴取する。

【画像所見】 胸部レントゲン上びまん性網状陰影、胸部CT上蜂窩肺を認める(図1)。

【その後の経過】 週2回の下肢筋力トレーニングを中心とするリハビリと、人參養栄湯を併用することにより、1ヵ月程度で食欲不振と疲労倦怠は改善、ADL、呼吸機能も回復し、体重もやや増加した。栄養状態の指標であるアルブミンやコリンエステラーゼの値も減少傾向であったが、横ばいとなった。現在も入院することなく、ADLを保ったまま外来でリハビリを継続中。経過の表を提示する(表)。

図1 症例1 画像所見

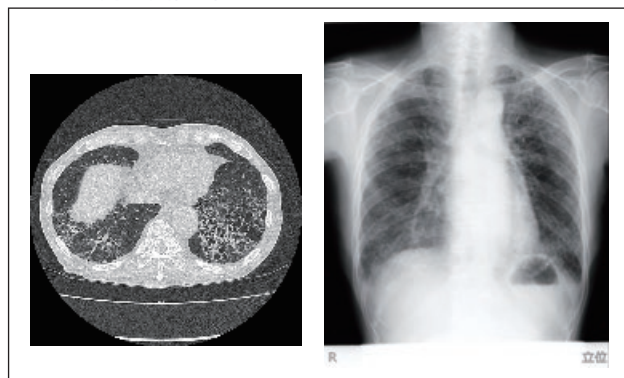


表 症例1 経過

でき事	Year	体重 (kg)	FEV (mL)	Alb (g/dL)	Ch-E (ΔpH)
初診時	X-2年4月	56.8	2,510	3.8	0.69
Nintedanib内服開始	X-1年8月	46.4	2,180	3.1	0.57
人參養栄湯+リハビリ	X年11月	42.8	1,060	3.2	0.50
↓ 継続	X+1年2月	46.7			
	X+1年5月	46.6	1,800	3.3	0.55

なお、人參養榮湯投与に伴う、薬剤性肺障害出現を含む副作用は認めていない。

症例2 44歳 男性

【現病歴】 X-8年、血痰を主訴に紹介受診、非結核性抗酸菌症 (*M.kansasii*) と診断され、加療を受ける。*M.kansasii* 症は改善するも、X-6年、左上葉の浄化空洞内に真菌菌球 (*Aspergillus niger*) が出現してきた。抗真菌剤による加療を受けるも改善せず、頻回に咯血をきたすようになり、気管支動脈塞栓術をそのたびに施行されていた。菌球手術について、数ヵ所の呼吸器外科を受診したが、癒着がひどく、手術は困難との返事であった。X-4年、咯血を契機に入院、気管支動脈塞栓術を計4回施行するも止血は困難であり、K大学附属病院呼吸器外科へ紹介状をもって受診した。受診当日、外来待合室にて大咯血をきたし、そのまま緊急手術、左肺全摘が施行された。左肺全摘後、*A.niger* は制御できるようになったが、術後入院中、夜間のCO₂貯留と低酸素血症を指摘され、夜間の2型呼吸不全

に対してNPPV (非侵襲的陽圧換気) による治療が導入され、当院再紹介となった。術後1年は、次第に全身状態、栄養状態は改善し、表情も明るくなったが、その後、X年1月、横隔膜ヘルニアによる腸閉塞をきたしたことを契機に、体重も減少、抑うつ状態となった。X年3月、患者と相談のうえで週3回のリハビリと、食欲不振と疲労倦怠の改善を目標にクラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5gを分2で処方を開始した。

【社会歴】 事務職、喫煙歴なし

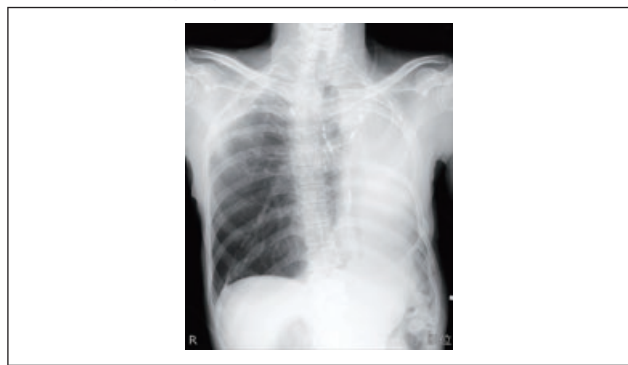
【既往歴】 *M.kansasii* 感染、*A.niger* 感染

【理学所見】 身長173cm、体重44.7kg。左肺呼吸音は減弱。

【画像所見】 左肺全摘後、咯血時塞栓術を行ったコイルのあとが認められる (図2)。

【その後の経過】 リハビリおよび人參養榮湯を開始し、1ヵ月程度で呼吸困難を訴える頻度は明らかに減少した。表情は明るくなり、食欲不振、疲労倦怠も改善、3ヵ月後にはNPPV装着時の夜間の分時換気量も減少傾向が増加に転じた (図3)。体重も現在53.6kgまで増加してきている。また、人參養榮湯投与に伴う副作用は特に認められなかった。

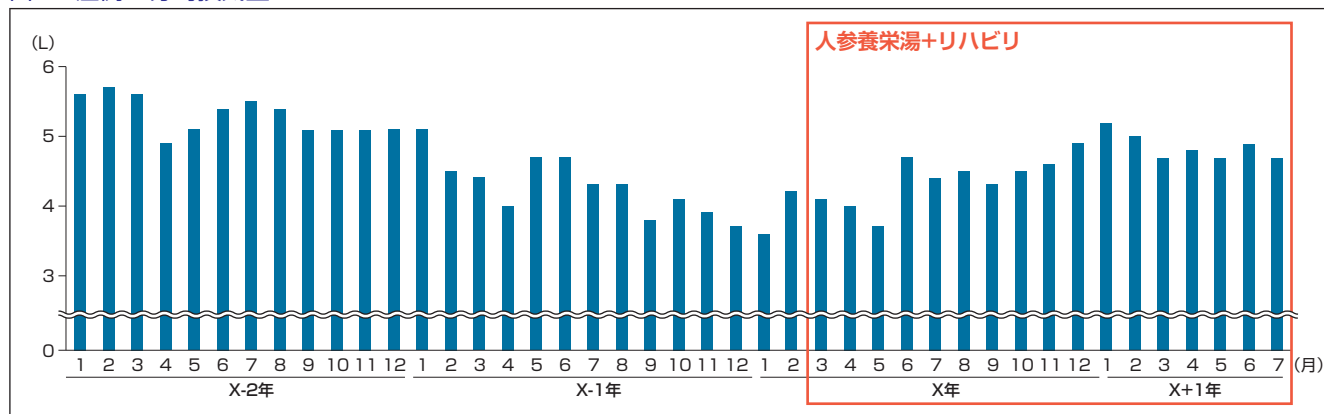
図2 症例2 画像所見



考 察

人參養榮湯は疲労倦怠、食欲不振などに広く用いられる漢方薬である。呼吸器疾患に対しても、数多くの症例報告がなされている¹⁻⁵⁾。その一方、呼吸器疾患は進行すると、疲労倦怠が悪化し、体を動かさなくなり、そのためさらに食欲不振をきたし、骨格筋量が低下、さらに疲労倦怠が悪化するという負のスパイラルに陥ることが多い。しかしながら、原疾患治療を十分行ったうえで、進行する疲労倦

図3 症例2 分時換気量



怠、食欲不振などに対しては、薬物療法単独では、改善させることは難しい。そこで、リハビリと併用して人參養榮湯を投与することにより、相乗効果を期待した。

症例1においては、ニンテダニブ⁶⁾にて治療中のIPFに対してリハビリと、人參養榮湯の併用を行った。IPFに対するリハビリの長期効果はCOPDと違い不確定である⁷⁾。IPFは進行性の予後不良な疾患であるが、悪化傾向であった症例に対して、ADLの改善のみならず、人參養榮湯の効果もあって疲労倦怠、食欲不振が改善、栄養状態も回復し、減少傾向であった体重も増加に転じた。

症例2は非結核性抗酸菌症と真菌感染による咯血が制御できず、40代ではあるが、左肺全摘せざるを得なかった症例である。全摘後はさらに横隔膜ヘルニアによる絞扼性イレウスをきたし、腹部の手術を行ったこともあって、癒着性イレウスを2回きたし、そのたびに絶食と入院加療された。したがって、症例1と違い、単純にアルブミンやコリンエステラーゼで栄養状態を論じることができないが、リハビリと人參養榮湯開始半年後からは、癒着性イレウスもきたさなくなり、疲労倦怠と食欲不振も改善、体重も増加傾向となった。客観的にはNPPVに記録される夜間の分時換気量は改善し、呼吸困難感を訴える頻度は明らかに減少した。

2症例とも特に人參養榮湯投与に伴う副作用は認めず、現在も継続中である。

原疾患の治療をしっかり行っても、疲労倦怠や食欲不振が悪化し、ADLが低下する呼吸器疾患において、人參養榮湯投与とりハビリ併用により、効果が得られた症例を提示した。

【参考文献】

- 1) 妻夫木茂 ほか: 人參養榮湯の併用が有効であった慢性閉塞性肺疾患の1例. 漢方診療 12: 4, 1993
- 2) 稲垣護: 人參養榮湯が有効であった肺非定型抗酸菌症の1症例. 現代東洋医学 (臨増) 15: 108-109, 1994
- 3) 加藤士郎: 漢方補剤によるCOPDの2次感染予防. 漢方と免疫・アレルギー 20: 100-109, 2006
- 4) 野上達也 ほか: 漢方治療が奏効したと思われる肺Mycobacterium fortuitum感染症の1例. 結核 81: 525-529, 2006
- 5) 引網宏彰 ほか: 発熱を繰り返す膿胸・癌性胸膜炎に人參養榮湯 (聖濟總録) が有効であった1例. 漢方の臨床 56: 129-135, 2009
- 6) Richeldi L, et al.: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 370: 2071-2082, 2014
- 7) Dowman L, et al.: Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. Cochrane Database Syst Rev 2021; 2 (2): CD006322

食道癌治療における人參養榮湯の有用性

大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座 消化器外科学(大阪府) 張野 誉史、田中 晃司

食道癌に対する術前治療として、進行度や全身状態に応じて化学放射線療法 (DCF-RT療法) を施行するが、この治療は血液毒性に加えて非血液毒性として食欲低下、嘔気・嘔吐、食道炎などが生じることから、これらの副作用を適切にマネジメントする必要がある。さらに、食道癌患者は術前からQOLが低下しており、初期からのQOLの維持・改善の治療を併せて行うことが重要である。そこでわれわれは、DCF-RT療法の施行期間中に生じた倦怠感・体力低下に対するクラシエ人參養榮湯エキス細粒の効果を検討した。本稿では、非投与群との比較検討を行った臨床試験結果および2症例を供覧し、人參養榮湯の有用性について考察した。

Keywords 人參養榮湯、食道癌、DCF-RT療法、ヘモグロビン値、咳

緒言

食道癌は、悪性腫瘍の中でも予後不良で根治の困難な癌として知られている。また、食道癌患者は自覚症状の乏しさや、発見の難しさから診断時に進行した状態で見つかることが多く、腫瘍による通過障害のため脱水や低栄養となっていることも少なくない。

食道癌に対する治療戦略として、手術や化学療法もしくは化学放射線治療などの術前治療が行われることが多い¹⁾。術前治療の副作用などにより体力低下、臓器機能の低下が生じ得るが、それらは術後合併症や長期予後との関連性が報告されており、術前治療中の副作用マネジメントは非常に重要である²⁾。また食道切除術は侵襲が非常に大きく、術後短期的には術後合併症が比較的高頻度に生じるほか、倦怠感、食欲低下、嘔気、空咳、気分不良などの症状が長期にわたり持続し、QOL低下の原因となっている。これらの諸症状は、食事指導や生活習慣の指導のみならず、西洋医学的な投薬治療でも改善しないことをしばしば経験するため、漢方薬を組み合わせることで症状の軽減およびQOL改善に役立つことが期待される。

人參養榮湯は悪性腫瘍患者の身体的・精神的な不定愁訴にしばしば用いられる。人參養榮湯の服用により、消化器癌治療中に生じた疲労感などを改善させた報告が散見されるが³⁻⁵⁾、術後のQOL改善にも寄与できたという報告は少ないのが現状である。

当科では、食道癌の術前化学放射線療法時や、食道癌術後の疲労倦怠や体力低下に対して人參養榮湯の投与を行ってきたので報告する。

DCF-RT療法70例での検討

われわれは食道癌治療のさらなる成績向上を目指し、術前治療としてDCF-RT (DCF: DTX+CDDP+5-FU、放射線治療: 50.4Gy/28Fr) 療法を行っている。そこで、DCF-RT療法施行期間中に生じた疲労倦怠や体力低下に対して、クラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日 (以下、人參養榮湯) の服用を希望し投与を行った患者30例を投与群、同時期に服用を希望しなかった40例を非投与群として後方視的に解析した。

治療開始から42日目までの血中ヘモグロビン (Hb) 値を2群間で χ^2 検定を用いて比較したところ、投与群で貧血の進行を抑制できる傾向を認めた (図1)。非血液毒性においても、CTCAE v4.0 Grade2以上の食欲不振は投与群3例 (10%)、非投与群11例 (28%) ($p=0.071$)、悪心は投与群1例 (3%)、非投与群8例 (20%) ($p=0.032$)、倦怠感投与群3例 (10%)、非投与群12例 (30%) ($p=0.044$) と、人參養榮湯投与によりDCF-RT療法の副作用が軽減される傾向を認めた。

図1 血中Hb値の推移

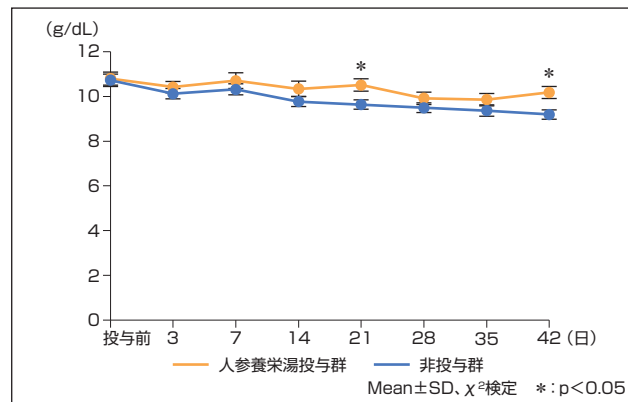
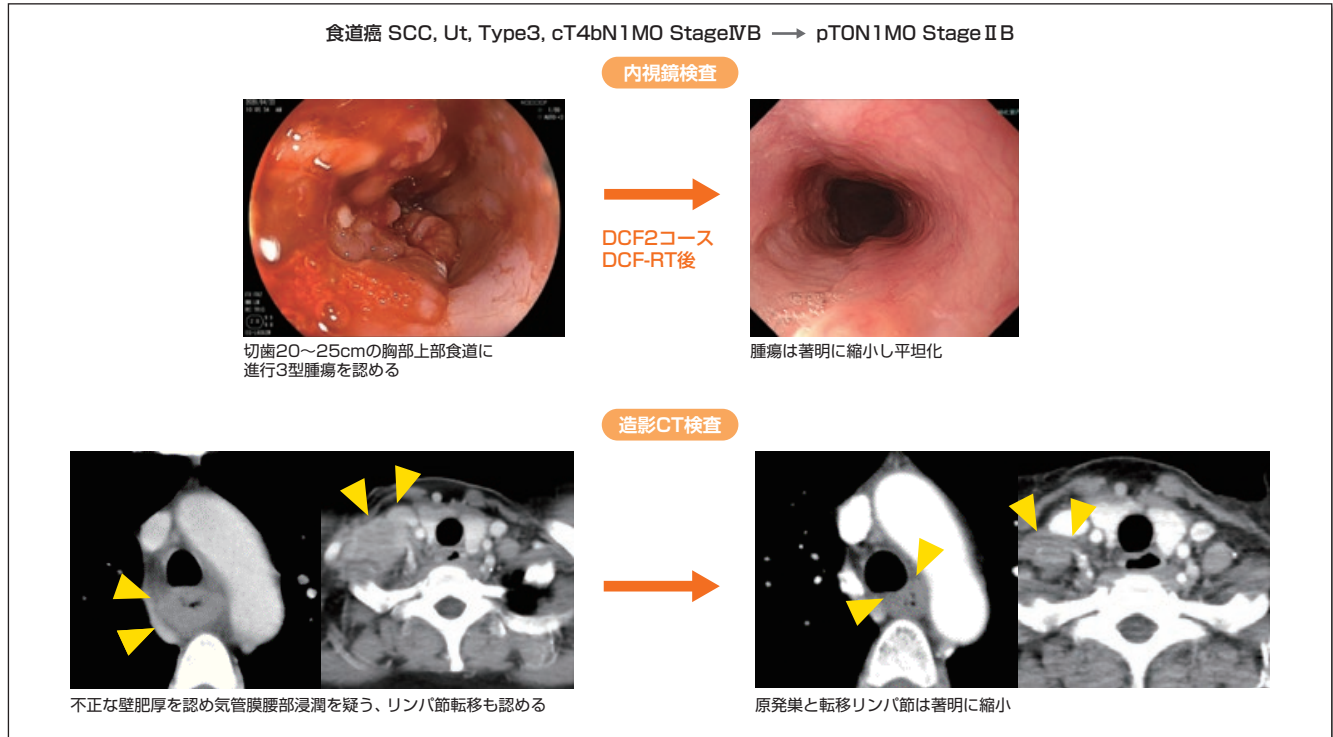


図2 症例1



症例1 食道癌化学放射線療法中の人参養栄湯投与(図2)

【身体所見】 49歳女性。PS0。159cm、55kg、BMI 21.7kg/m²。

【既往歴】 特記無し

【生活歴】 アルコール：ビール500mL/日、喫煙歴：タバコ20本/日×28年

【病歴】 嚥下困難感を主訴に前医を受診。食道癌(SCC, Ut, Type3, cT4b: 気管 N1M0 StageIVB)と診断され、DCF療法を2コース施行。治療効果は不変(SD)であり、さらなる集学的治療目的に当院へ紹介となった。

【治療経過】 追加治療として、DCF-RT療法を施行する方針となった。治療開始5日目に悪心の訴えがあり、人参養栄湯の投与を開始したところ、DCF-RT療法期間中の副作用としては、CTCAE ver4.0 Grade1の悪心のみであり、DCF-RT療法を継続することができた。DCF-RT療法終了時の効果判定は部分奏効(PR)であり、根治切除目的に胸腔鏡下食道全摘、リンパ節郭清、胸骨後胃管再建術を施行した。術後合併症なく退院され、化学放射線療法施行後の病理組織学的結果はypT0N1M0 StageIIB、原発巣の効果判定はGrade3であり、癌細胞は完全に消滅していた。現在術後2年が経過しているが無再発生存中である。

症例2 食道癌術後の人参養栄湯の内服効果(図3)

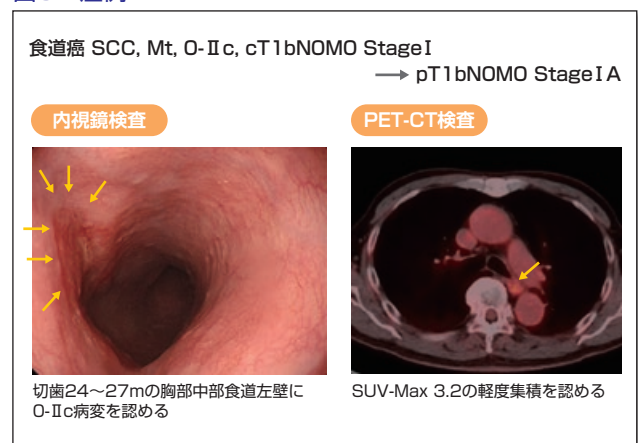
【身体所見】 75歳男性。PS0。168cm、60kg、BMI 21.3kg/m²。

【既往歴】 特記無し

【生活歴】 アルコール：焼酎2合/日、喫煙歴：タバコ30本/日

【病歴】 胸部圧迫感を主訴に近医を受診。上部消化管内視鏡検査で食道癌(SCC, Mt, 0-IIc, cT1bN0M0 StageI)と診断され、手術目的に当院へ紹介受診となった。

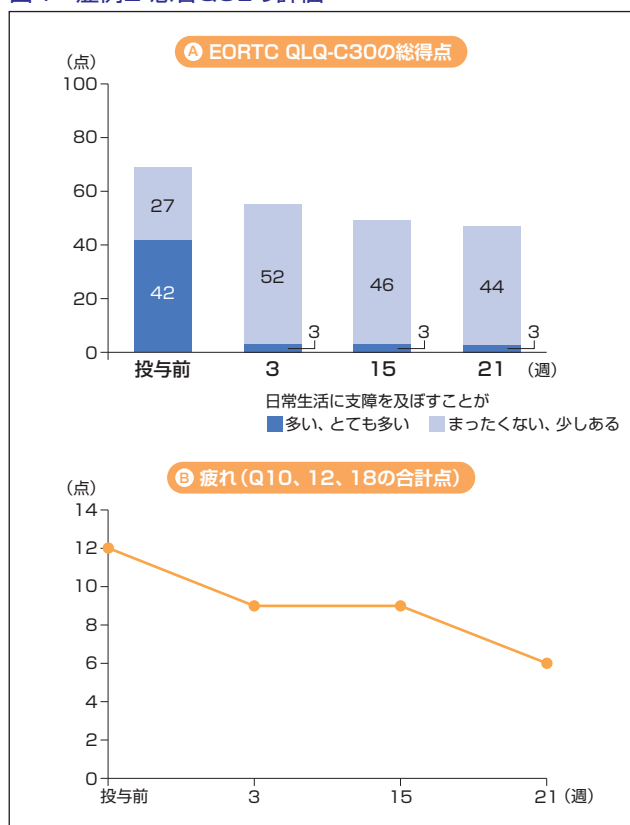
図3 症例2



【治療経過】 胸腔鏡下食道亜全摘術、2領域リンパ節郭清、胸骨後胃管再建を施行した。術後3週目の退院時に疲労感と空咳症状の訴えがあったため、人參養栄湯の内服を開始した。患者QOLの評価をEORTC QLQ-C30にて、咳嗽症状の評価をレスター咳問診票⁶⁾にて実施した。EORTC QLQ-C30の総得点は内服前の69点に対して、人參養栄湯の内服開始3週後で55点(内服前の80%)に、21週後には47点(内服前の68%)にまで改善を認めた(図4A)。

EORTC QLQ-C30の総得点の詳細をみると、日常生活に支障を与える影響が「とても多い」もしくは「多い」と回答したのは、内服開始前は14/30項目(42点)であったが、内服3週後には1/30項目(3点)だけで認めるまでに改善していた。中でも特に「疲れ」に重きを置いたQ10(休息をとる必要がありましたか)、Q12(体力が弱くなったと感じましたか)、Q18(疲れていましたか)の合計得点は内服前が12点であったのに対し、内服3週後には9点、21週後には6点と、内服前の半分にまで改善を認めた(図4B)。また、レスター咳問診票では、内服前が71点と咳嗽症状が強かったのに対し、内服3週目では88点、9週目の時点で109点と自覚症状の改善を認めた(図5)。現在術後2年が

図4 症例2 患者QOLの評価



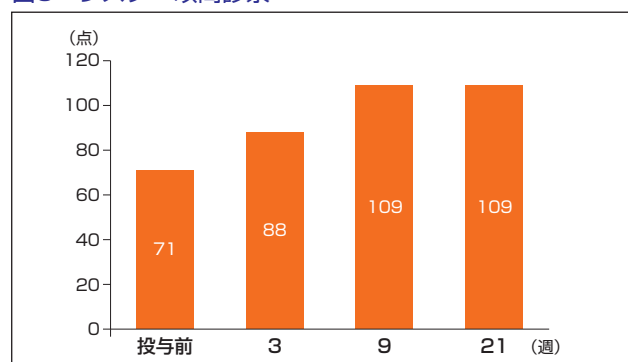
経過しているが、無再発で外来通院中である。

なお、今回報告した症例において、人參養栄湯に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考 察

食道癌においては、診断時から食道狭窄による嚥下障害や栄養障害、誤嚥・瘻孔による咳嗽、腫瘍による胸痛などを来している場合が少なくない。食道癌に対する術前治療として、進行度や全身状態に応じ、化学放射線療法(DCF-RT療法)が行われるが、この治療法は毒性が強く、血液毒性のほか非血液毒性として食欲低下、嘔気・嘔吐、食道炎などが生じる。これらの有害事象は治療薬の減量や中断などに直結しており、治療効果にも影響する可能性があるため、安全かつ効果的な術前治療を実施するためには、これらの副作用を適切にマネジメントする必要がある。また、食道癌患者のQOLに関する先行研究では、食道癌術前からQOLが低下しその後も低下傾向にあることや、QOLは術後6ヵ月においても低下しており、疲労、食欲低下、咳、嘔気、膨満感、気分不良、不眠などの症状を経験していたと報告している⁷⁻⁹⁾。つまり、食道癌患者には様々な症状が術前から術後長期にわたって出現し、QOLが低下している可能性があり、初期からの症状緩和やQOLの維持・改善のための治療を併せて行っていくことが重要である。このような諸症状に対しては、食事・生活指導のみでは改善しないことがあり、薬物の投薬が行われている。しかしながら、咳嗽や消化管機能の低下は、薬品の投与では改善しないこともしばしば経験する。また、個々の症状に対して複数の処方なされることがあるが、食道癌術後には嚥下機能、吻合部の通過障害などのため、多数の薬を内服するだけでも苦痛を感じている患者も少

図5 レスター咳問診票



なくない。

人參養榮湯は術後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適応を有しており、気血両虚に有効な補剤である。がん患者への人參養榮湯の有効性について、いくつかの報告がある。大川ら¹⁰⁾は、悪性腫瘍患者の放射線治療中にみられた自覚症状および白血球減少に対し、人參養榮湯の内服群と非内服群を比較検討したところ、最終全般改善度は内服群でやや改善以上が82.1%、改善以上が41.1%であり、非内服群に比し有意に良好だったことを報告しているほか、消化器癌術後維持化学療法(5-FU)に伴う食欲不振、倦怠感、悪心・嘔吐、貧血の改善が報告されている¹¹⁾。過去の研究において、人參養榮湯の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¹²⁾や、抗疲労作用¹³⁾が報告さ

れ、これらの作用が食欲不振や倦怠感の改善に寄与するとされる。また、人參養榮湯は、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^{14, 15)}、臨床的にも貧血への有効性が示されている^{16, 17)}。さらに、構成生薬の遠志・五味子は去痰、鎮咳作用を有し、慢性閉塞性肺疾患(COPD)において、呼吸器症状を改善させたと報告されており¹⁸⁾、これらにより化学放射線療法中の貧血、食欲不振、悪心、倦怠感などの有害事象の軽減、また、食道癌術後に生じた疲労や咳嗽などの症状改善に寄与できたのではないかと推察する。

以上から人參養榮湯は、食道癌の術前化学放射線療法や手術治療において、症状緩和やQOLの維持・改善に有用であり、食道癌治療の成績向上に寄与できる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 日本食道学会編: 食道癌診療ガイドライン第4版, 金原出版, 2017
- 2) 高張大亮 ほか: 化学療法, 日消誌 106: 771-778, 2009
- 3) 垣内正則 ほか: 消化器癌術後患者に対する人參養榮湯の臨床効果. Prog Med. 12: 1649-1651, 1992
- 4) 福原研一朗 ほか: 消化器がん化学療法の副作用における人參養榮湯の効果. 癌と化学療法 46: 1033-1037, 2019
- 5) 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 Clin Exp. 2020: 93, 100605.
- 6) Birring SS, et al.: Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). Thorax 58: 339-343, 2003
- 7) Egberts JH, et al.: Impact of the site of anastomosis after oncologic esophagectomy on quality of life a prospective, longitudinal outcome study. Ann Surg Oncol 15: 566-575, 2008
- 8) 松下年子 ほか: 手術を受ける消化器癌患者の不安、抑うつおよびQOL (Quality of Life) と対処行動の関連. 日保学誌 8: 5-14, 2005
- 9) Viklund P, et al.: Quality of life and persisting symptoms after esophageal cancer surgery. Eur J Cancer 42: 1407-1414, 2006
- 10) 大川智彦 ほか: 悪性腫瘍患者の放射線照射に伴う白血球減少および自覚症状に対する人參養榮湯の有効性の検討. 癌の臨床 41: 41-51, 1995
- 11) 阿部憲司: 術後維持化学療法における人參養榮湯の使用経験. Prog Med. 10: 2855-2863, 1990
- 12) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58064, 2019
- 13) 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
- 14) 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
- 15) Inoue T, et al.: Herbal drug ninjin'yoeito accelerates myelopoiesis but not erythropoiesis in vitro. Genes to Cells; 19: 432-440, 2014
- 16) 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
- 17) Motoo Y.: Herbal medicine Ninjinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. World J Gastroenterol; 11: 4013. 2005
- 18) 加藤士郎 ほか: 慢性閉塞性肺疾患における3大参茸剤の臨床的有効性. 漢方医学 40: 172-176, 2016

クラシエ人参養栄湯エキス細粒 特定使用成績調査 ーフレイル症例におけるサブグループ解析ー

横澤 智大¹⁾、酒井 克岳²⁾、大野 晶子³⁾、下村 歩¹⁾、宮崎 愛梨¹⁾、高橋 正昭¹⁾

1) クラシエ薬品株式会社 医薬学術部、2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

3) クラシエ製薬株式会社 安全管理部

クラシエ人参養栄湯エキス細粒のフレイル症例における安全性と有効性を評価するため、以前行われた特定使用成績調査で調査開始日に基本チェックリストスコアを用いてフレイルと判定された症例についてサブグループ解析を行った。安全性について、副作用は219例中、4例6件発現し副作用発現症例率は1.8%であった。有効性について、基本チェックリスト合計スコア及び各項目スコアの推移で有意な低下が認められた。また、フレイル判定者の割合の推移においても有意な減少が認められた。

Keywords 人参養栄湯、フレイル、副作用発現症例率、基本チェックリスト

はじめに

クラシエ人参養栄湯エキス細粒（以下、本剤）は「和剤局方」を原典とする漢方製剤で、1986年6月に鐘紡株式会社（現・クラシエ製薬株式会社）がエキス製剤として製造販売承認を取得、現在、クラシエ薬品株式会社より販売されている。

以前われわれは高齢者に対する使用実態下での安全性および有効性の検討を目的とした特定使用成績調査¹⁾を実施し、高齢者に対する副作用の発現状況とともに有効性の確認を行った。その際、本剤の有効性を確認する上で補完的な問診票として基本チェックリストを使用した。

基本チェックリストは厚生労働省が作成したもので、要介護状態となるおそれがあると判定し予防措置へと繋げるスクリーニングツールとして用いられており、フレイルの概念とは独立したものである。しかし昨今、基本チェックリストがフレイルを予測するツールとして応用可能であると報告されている²⁻⁴⁾。本報告ではそれらに基づき、フレイル症例における安全性と有効性を評価するため、基本チェックリストスコアを用いて特定使用成績調査で調査開始日にフレイルと判定された症例についてサブグループ解析を行った。

調査概要

1. 調査対象および方法

対象は、本剤の効能・効果に該当する症状を少なくとも1つ以上有する65歳以上で独歩可能な外来患者とした。調査期間は2016年2月から2017年3月までで、観察期間は原則24週とした。調査予定症例数は1,000例としプロスペクティブな中央登録方式により実施した。本サブグループ解析では特定使用成績調査の有効性解析対象症例のうち、調査開始時点で基本チェックリストのスコアに基づいてフレイル状態と判定された症例（以下、フレイル症例）を解析対象とした。

2. 調査項目

1) 背景因子

患者背景（性別、生年月、身長、合併症の有無、併用薬剤の有無）、本剤の使用状況（該当の適応症名、用法・用量、服薬期間、服薬状況）を調査した。

2) 安全性

本剤の使用期間に発現した有害事象（臨床検査値異常を含む）の有無、有害事象名、発現日、重篤性、転帰（転帰日含む）、処置、発現後の本剤使用、本剤との因果関係を調査した。

3)有効性

調査開始時、および原則8週ごとの来院の都度、観察項目として基本チェックリストを用いて調査した。

3. 基本チェックリストの判定基準

基本チェックリスト(表1)は厚生労働省老健局老人保健課が介護予防事業推進を目的として作成した25の設問からなる質問票である。質問1～5が日常生活関連動作、質問6～10が運動器の機能、質問11～12が低栄養状態、質問13～15が口腔機能、質問16～17が閉じこもり、質問

表1 基本チェックリスト

No.	質問項目	回答 (いずれかに○を お付け下さい)	
1	バスや電車で1人で外出していますか	0. はい	1. いいえ
2	日用品の買物をしていますか	0. はい	1. いいえ
3	預貯金の出し入れをしていますか	0. はい	1. いいえ
4	友人の家を訪ねていますか	0. はい	1. いいえ
5	家族や友人の相談にのっていますか	0. はい	1. いいえ
6	階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい	1. いいえ
7	椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい	1. いいえ
8	15分位続けて歩いていますか	0. はい	1. いいえ
9	この1年間に転んだことがありますか	1. はい	0. いいえ
10	転倒に対する不安は大きいですか	1. はい	0. いいえ
11	6ヵ月間で2～3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい	0. いいえ
12	身長 cm 体重 kg(BMI=) (注)		
13	半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい	0. いいえ
14	お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい	0. いいえ
15	口の渇きが気になりますか	1. はい	0. いいえ
16	週に1回以上は外出していますか	0. はい	1. いいえ
17	昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい	0. いいえ
18	周りの人から「いつも同じ事を聞く」などの物忘れがあると言われますか	1. はい	0. いいえ
19	自分で電話番号を調べて、電話をかけることをしていますか	0. はい	1. いいえ
20	今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい	0. いいえ
21	(ここ2週間)毎日の生活に充実感がない	1. はい	0. いいえ
22	(ここ2週間)これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい	0. いいえ
23	(ここ2週間)以前は楽にできていたことが今ではおっくうに感じられる	1. はい	0. いいえ
24	(ここ2週間)自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい	0. いいえ
25	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	1. はい	0. いいえ

(注) BMI=(体重(kg)÷身長(m)÷身長(m))が18.5未満の場合に該当とする。

18～20が認知機能、質問21～25が抑うつ気分を評価する質問項目とされ、各項目のスコアが高いほど、その領域で要支援・要介護となるリスクが高いことを示している。また本解析では質問1～25の合計点が8点以上の症例をフレイル症例であるとした³⁾。

4. 統計解析

1)背景因子

年齢、身長等の計量データについては要約統計量(平均値±標準偏差、中央値、範囲)を算出した。性別、合併症および併用薬剤の有無、本剤の使用状況、その他の計数データについては頻度を集計した。

2)安全性

本剤投与開始後に発現した医学的に好ましくないすべての事象(自他覚症状、臨床検査値の異常変動等)を有害事象とし、そのうち、本剤との因果関係を否定できない事象を副作用として集計した。副作用発現率は「副作用発現症例数/フレイル症例×100(%)」とし、集計にはMedDRA/Jver.20.0を用いた。

3)有効性

基本チェックリストの7項目(日常生活関連動作、運動器の機能、低栄養状態、口腔機能、閉じこもり、認知機能、抑うつ気分)及びその合計スコア値に関してはTukeyのHSD法を行い、フレイル(基本チェックリスト8点以上)症例の割合に関してはRyan法を用い検討を行った。

結 果

1. 症例の構成

2016年2月から2017年3月までの調査期間中、契約を締結した全国383施設で954例が登録され、910例の調査票を回収した。回収症例のうち、登録違反43例、本剤不使用2例、初回以降来院せず46例、服薬状況不明11例の計102例を除く808例を安全性解析対象症例とした。このうち、BMI≥25または不明132例、服薬不良16例、有効性判定不能88例、評価時期が期間外35例の計271例を除く537例を有効性解析対象症例とした。有効性解析対象症例のうち調査開始日に基本チェックリスト合計スコア8点以上の219例をフレイル症例として抽出し、サブグループ解析対象とした。

2. 患者背景

フレイル症例(219例)の患者背景を(表2)に示す。男性55例(25.1%)、女性164例(74.9%)、平均年齢は79.4±7.4歳であった。また、合併症あり156例(71.2%)、なし60例(27.4%)、不明3例(1.4%)、併用薬剤あり186例(84.9%)、なし30例(13.7%)、不明3例(1.4%)であった。

表2 患者背景

項目		例数(構成比(%))
解析対象症例		219
性別	男性	55(25.1)
	女性	164(74.9)
年齢(歳)	平均値±標準偏差	79.4±7.4
	中央値	80.0
	範囲	65-97
	60≤~<70	35(16.0)
	70≤~<80	80(36.5)
身長(cm)	平均値±標準偏差	152.2±9.17
	中央値	150.5
	幅	129.4-180.0
合併症	あり	156(71.2)
	なし	60(27.4)
	不明	3(1.4)
併用薬剤	あり	186(84.9)
	なし	30(13.7)
	不明	3(1.4)

表3 人參養榮湯の使用状況

項目		例数(構成比(%))
使用理由 (複数回答あり)	1. 病後の体力低下	54(13.0)
	2. 疲労倦怠	168(40.5)
	3. 食欲不振	78(18.8)
	4. ねあせ	23(5.5)
	5. 手足の冷え	71(17.1)
	6. 貧血	21(5.1)
1日服用量(g)	2.5	2(0.9)
	3.75	6(2.7)
	5	11(5.0)
	7.5	200(91.3)
服用回数(回/日)	1	8(3.7)
	2	165(75.3)
	3	46(21.0)
服用期間(日)	平均日数	135.7
	範囲	6-196

3. 本剤の使用状況

本剤の使用状況を(表3)に示す。使用理由は疲労倦怠168件(40.5%)、食欲不振78例(18.8%)、手足の冷え71例(17.1%)、病後の体力低下54例(13.0%)、ねあせ23例(5.5%)、貧血21例(5.1%)であった。1日服用量は満量の7.5gが200例(91.3%)、1日服用回数は2回165例(75.3%)、3回46例(21.0%)であった。

4. 安全性

副作用の発現状況を(表4)に示す。解析対象症例219例中、本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は4例6件で、副作用発現症例率は1.8%であった。

5. 基本チェックリストに関して

1) 合計スコアの推移(図1)

調査開始日(13.4±4.5)と比較して、8週後(8.6±7.1)、16週後(6.1±7.0)、24週後(5.1±6.5)で合計スコアの有意な低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意な低下が認められた。

表4 副作用の発現状況

年齢	副作用名	重篤度	発生までの日数(日)	因果関係	本剤の投与	転帰
83歳	悪心	軽微	不明	あり	中止	回復
65歳	悪心	軽微	13	あり	中止	軽快
79歳	胆嚢炎	治療のため入院	63	不明	継続	回復
88歳	悪心、嘔吐、食欲減退	軽微	127	不明	中止	回復

図1 基本チェックリスト合計スコアの推移

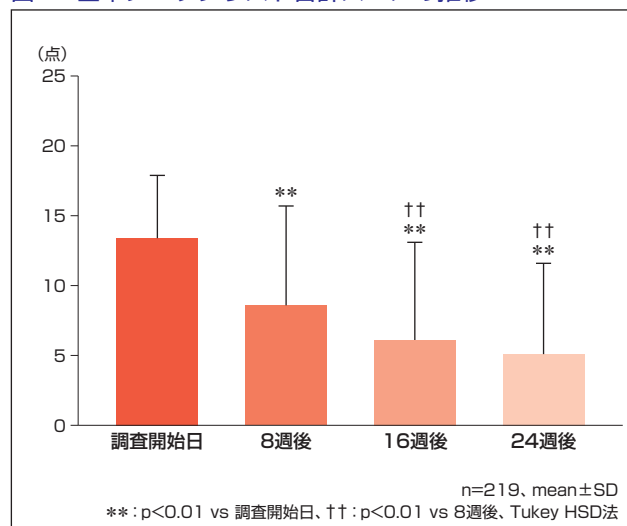
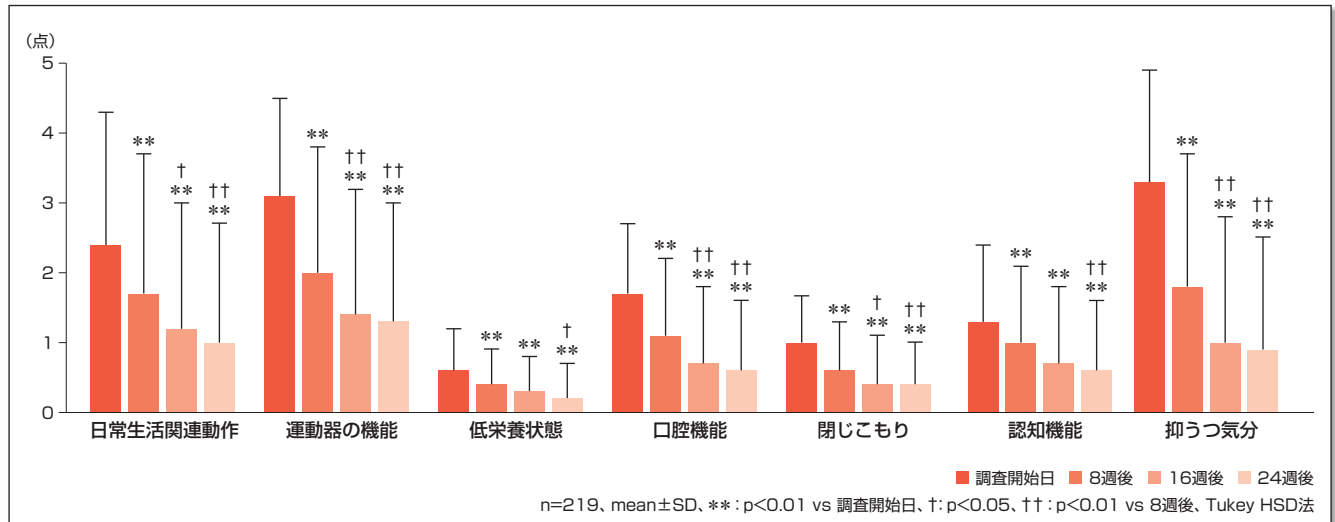


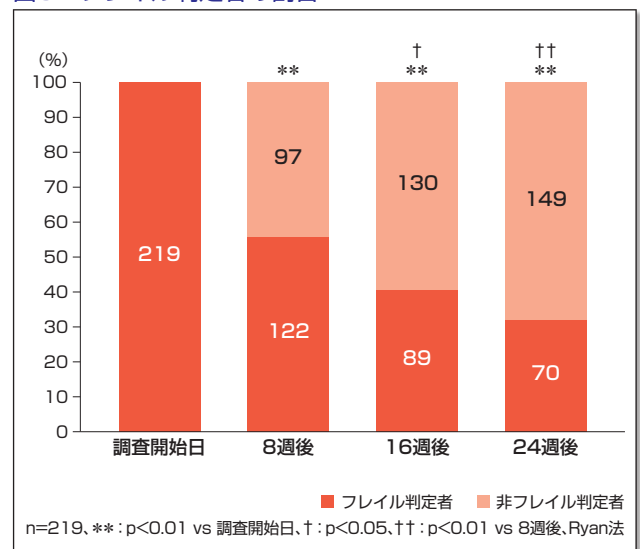
図2 基本チェックリスト各項目スコアの推移



2) 各項目スコアの推移 (図2)

- ① 日常生活関連動作 (質問1～5) では調査開始日 (2.4 ± 1.9) と比較して、8週後 (1.7 ± 2.0)、16週後 (1.2 ± 1.8)、24週後 (1.0 ± 1.7) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ② 運動器の機能 (質問6～10) では調査開始日 (3.1 ± 1.4) と比較して、8週後 (2.0 ± 1.8)、16週後 (1.4 ± 1.8)、24週後 (1.3 ± 1.7) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ③ 低栄養状態 (質問11～12) では調査開始日 (0.6 ± 0.6) と比較して、8週後 (0.4 ± 0.5)、16週後 (0.3 ± 0.5)、24週後 (0.2 ± 0.5) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ④ 口腔機能 (質問13～15) では調査開始日 (1.7 ± 1.0) と比較して、8週後 (1.1 ± 1.1)、16週後 (0.7 ± 1.1)、24週後 (0.6 ± 1.0) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ⑤ 閉じこもり (質問16～17) では調査開始日 (1.0 ± 0.7) と比較して、8週後 (0.6 ± 0.7)、16週後 (0.4 ± 0.7)、24週後 (0.4 ± 0.6) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。
- ⑥ 認知機能 (質問18～20) では調査開始日 (1.3 ± 1.1)

図3 フレイル判定者の割合



と比較して、8週後 (1.0 ± 1.1)、16週後 (0.7 ± 1.1)、24週後 (0.6 ± 1.0) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、24週後で有意なスコアの低下が認められた。

- ⑦ 抑うつ気分 (質問21～25) では調査開始日 (3.3 ± 1.6) と比較して、8週後 (1.8 ± 1.9)、16週後 (1.0 ± 1.8)、24週後 (0.9 ± 1.6) で有意なスコアの低下が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意なスコアの低下が認められた。

3) フレイル判定者の割合の推移 (図3)

調査開始日 (100%、219/219) と比較して、8週後 (55.7%、122/219)、16週後 (40.6%、89/219)、24週後 (32.0%、70/219) でフレイル判定者の割合に有意な減

少が認められた。また8週後と比較して、16週後、24週後で有意な減少が認められた。

考 察

フレイルは将来的な生活機能障害や生命予後に有意な影響を及ぼす一方で、可逆性のある概念であることが知られている^{5, 6)}。これらのことはフレイルに対する治療介入が高齢者の生活機能障害の予防や生命予後延長に寄与する可能性を示している。以前われわれは、65歳以上の高齢者を対象とした特定使用成績調査において、本剤の安全性および有効性を確認した¹⁾。そこで今回、基本チェックリストスコアを用いて調査開始日にフレイルと判定された症例についてサブグループ解析を行い、本剤のフレイル症例における安全性と有効性を検討した。

安全性に関して、フレイル症例(219例)における副作用発現症例率は1.8%であり、本剤の特定使用成績調査における安全性解析対象症例(808例)の副作用発現症例率3.09%¹⁾と比べて低値であった。他の漢方製剤での報告としては、加味帰脾湯の一般使用成績調査における副作用発現症例率は1.3%(65歳以上1.5%)⁷⁾、抑肝散加陳皮半夏の一般使用成績調査では2.17%(65歳以上3.25%)⁸⁾、小柴胡湯の市販後調査では2.4%(65歳以上3.2%)⁹⁾、加味逍遙散の使用成績調査では2.89%(65歳以上1.44%)¹⁰⁾であった。したがって、本調査の副作用発現症例率もこれらの調査結果と同程度であったと解釈できる。

有効性に関して、本剤の投与により基本チェックリスト合計スコアに有意な低下が認められた。各項目別においても、7項目すべてでスコアの有意な低下が認められた。

人參養榮湯は過去に高齢患者において運動器の機能スコア(基本チェックリスト)の改善が報告¹¹⁾されており、フレイル患者の転倒回数の減少¹²⁾や、運動・バランス機能改善¹³⁾、高齢患者の握力の上昇¹⁴⁾、大腿骨近位部骨折術後患者の栄養指標・身体指標の改善などの報告¹⁵⁾も存在する。これらの機序としては筋合成経路の促進(IGF-1低下抑制、mTORリン酸化、4E-BP1高リン酸化)を介した骨格筋萎縮抑制作用¹⁶⁻¹⁸⁾や、グレリン応答性/非応答性NPYニューロン活性化^{19, 20)}・オレキシン1受容体活性化²¹⁾を介した食欲改善作用などの報告があり、今回の運動器の機能や低栄養状態の項目の改善を裏付けるものである。

また、人參養榮湯はアルツハイマー型認知症患者におい

て、抑うつ症状やアパシー、認知機能を改善することが報告^{22, 23)}されており、基礎研究としてCORT誘発性うつ病モデルマウスにおける抗うつ作用²⁴⁾や認知症モデルマウスでの認知機能低下抑制作用²⁵⁾の報告がある。これらは今回の閉じこもりや認知機能、抑うつ気分の項目への影響を示唆するものである。

フレイル判定者の割合に関しては、24週で68%(149例)がスコア7点以下となり、フレイル状態から非フレイル状態に改善した。フレイルは未介入の状態での改善率は4.6年で9%との報告²⁶⁾があり治療的な介入が必要だと考えられている。中でも薬理的介入として抗老化・抗炎症作用を期待した薬剤の報告²⁷⁻³²⁾も存在するが臨床的に確立されたものはなく、本剤のフレイル症例に対するこれらの結果は臨床的に重要であると考ええる。

以上、本調査は探索的なサブグループ解析であり、結果の解釈には限界があるものの、本剤がフレイルに該当する高齢患者のフレイル状態改善に対して有効である可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) 鈴木伸一 ほか: クラシエ人参養榮湯エキス細粒特定使用成績調査－高齢者に対する使用実態下での安全性および有効性の検討－. 医学と薬学 74: 1285-1297, 2017
- 2) Priscila YSS, et al.: Systematic review of the Kihon Checklist: Is it a reliable assessment of frailty? Geriatr Gerontol Int 16: 893-902, 2016
- 3) Satake S et al.: Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. Geriatr Gerontol Int. 16: 709-715, 2016
- 4) Satake S et al.: Physical domain of the Kihon Checklist: A possible surrogate for physical function tests. Geriatr Gerontol Int 20: 644-646, 2020
- 5) Fried LP, et al.: Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 56: M146-156, 2001
- 6) Pollack LR, et al: Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. J Am Geriatr Soc. 11: 2473-2479. 2017
- 7) 宮崎愛梨 ほか: クラシエ加味帰脾湯エキス細粒 一般使用成績調査. 新薬と臨床 70: 1495-1509, 2021
- 8) 下村 歩 ほか: クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒 一般使用成績調査. 医学と薬学 77: 263-276, 2020
- 9) 田島 滋 ほか: カネボウ小柴胡湯エキス製剤の市販後調査成績－使用成績調査Ⅱ (1996年12月から1997年12月)－. Prog Med. 19: 2375-2384, 1999.
- 10) 林 尚子 ほか: クラシエ加味逍遙散料エキス細粒使用成績調査－使用実態下における安全性と有効性の検討－. 医学と薬学 75: 1441-1452, 2018.
- 11) 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榮湯の検討. phil漢方 71: 18-20, 2018
- 12) 寺山靖夫 ほか: 高齢者の転倒に対する人参養榮湯の後方視的研究. phil漢方 78: 16-19, 2019
- 13) 西口雅彦: フレイルを合併する骨粗鬆症患者に対する人参養榮湯の治療効果: 非ランダム化比較試験. 日本サルコペニア・フレイル学会誌 5: 146-153, 2021
- 14) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front. Nutr. 24: Sept 2018
- 15) 松本卓二 ほか: 人参養榮湯の大腿骨近位部骨折の術後経過における栄養指標および身体指標の改善効果. リハビリテーション栄養 6: 94-101, 2022
- 16) Ohsawa M, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. Front. Pharmacol 9: 1400, 2018
- 17) Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito ameliorates skeletal muscle complication in COPD model mice by upregulating peroxisome proliferator-activate receptor γ coactivator-1 α expression. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 15: 3063-3077, 2020
- 18) Takemoto R, et al.: Disuse muscle atrophy-improving effect of ninjin'yoeito in a mouse model. Neuropeptides 90: 102199, 2021
- 19) 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
- 20) Goswami C, et al.: Ninjinyoeito Targets Distinct Ca^{2+} Channels to Activate Ghrelin-Responsive vs. Unresponsive NPY Neurons in the Arcuate Nucleus. Front. Nutr. 7: 104, 2020
- 21) Miyano K, et al: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. Front. Nutr. 7: 5, 2020
- 22) 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
- 23) Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. Journal of Alzheimer's Disease Reports 1: 229-235, 2017
- 24) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. Front Pharmacol 9: 1216, 2018
- 25) Michihara S, et al.: Inhibitory Effects of Ninjin'yoeito Ingestion on a Reduction in Chewing-Like Movement and Cognitive Hypofunction in Powder Diet-Fed Mice. Biomed J Sci & Tech Res 41: 32823-32830, 2022
- 26) Pollack LR et al.: Patterns and Predictors of Frailty Transitions in Older Men: The Osteoporotic Fractures in Men Study. J Am Geriatr Soc 65: 2473-2479. 2017
- 27) Kulkarni AS, et al.: Metformin Regulates Metabolic and Nonmetabolic Pathways in Skeletal Muscle and Subcutaneous Adipose Tissues of Older Adults. Aging Cell 17: e12723. 2018
- 28) Basaria S, et al.: Adverse Events Associated with Testosterone Administration. New Engl J Med 363: 109-122, 2010
- 29) Jacques E Rossouw et al.: Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA 288: 321-333, 2002
- 30) Antonopoulos AS, et al.: Statins as anti-inflammatory agents in atherogenesis: molecular mechanisms and lessons from the recent clinical trials. Curr Pharm design 18: 1519-1530. 2012
- 31) LaCroix AZ, et al.: Statin use and incident frailty in women aged 65 years or older: prospective findings from the Women's Health Initiative Observational Study. J Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci 63: 369-375. 2008
- 32) Chen X, et al.: Frailty syndrome: an overview. Clin Interv Aging 9: 433-441. 2014

カッサンドラ状態にある神経症に対する 柴胡加竜骨牡蛎湯の役割

ルリア記念クリニック（茨城県） 小徳 勇人

関係する他者が侵害性を帯び、家庭や公共・あらゆる社会機能を腐食するコロナ下の体制において、前世紀に克服したはずの神経症が蔓延している。現代のエディプス葛藤は去勢と排除で存在を消されている。患者の嘆き声は小さくか細い。柴胡加竜骨牡蛎湯により、抑圧から逃れ、自己への配慮に至った¹⁾症例から、カッサンドラ状態という補助線が有効であった現在の神経症治療を考えてみたい。

Keywords 関係性の病理、カッサンドラ状態、神経症の漢方療法、アスペルガー症候群、トラウマケア

はじめに

カッサンドラ状態とはアスペルガー症候群の伴侶と情緒的な相互関係を築くことの困難から生じてくる身体的精神的症状を指すが、近年では配偶者だけでなく、職場や教育現場のいじめやハラスメントの理解にも拡張された概念になりつつある。新型コロナ流行下の環境負荷のもと、既存の関係性が変化せざるを得ないなかで、神経をすり減らしながらも、相互理解を深めようとしている現状を報告する。

症例1

44歳女性。看護職からケアマネジャーに転身し、在宅系の包括支援センターで勤務、2児の母。

保険会社勤務の夫がリモートワークになり寝室を占領されてから、寝室が不潔に感じ同衾することが嫌になる。「室外機の音が耳につき、集中できない」「夫が《ふう〜》とため息をつくだけで金縛りになり、食事ものどを通らなくなる」「コロナでノイローゼになりそう！」と今は実家から職場に通っている。職場では男性の上司に付き纏われており、残業して帰ろうとしたら駐車場で待ち伏せされ実家まで追跡された。「髪のみだれは心の乱れ、今度僕がシャンプーしてあげよう」「君の声は声優の〇〇にそっくりだね、萌える！」もう職場にも行きたくない！！と訴える。驚・怖・疑・惑の四戒を主徴に「誰にも理解や共感を得られない」という嘆きを認め、柴胡加竜骨牡蛎湯の証と判断した。服薬直後から被害的な感覚が薄れてゆき、便秘の改善とともにご飯を食べる気になったと。

クラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒 6g分2を服用開始後2ヵ月ほどすると、リモートで働いている夫の好物を作ろうと仕事の帰りにスーパーで買い物をした。ストーカー上司が奥さんと一緒にいるのを見かけたので、「またシャンプーお願いします！」と悪女をしてやった！ 恐れなければ自分は負けない！ と思えたのがコロナの収穫でしたと。

症例2

59歳女性。大企業で開発グループの経理秘書を務める。コロナ下で資材・人材が滞り、上司から当り散らされることが多くなったため、状況を別の上司に相談するが却って「無能！」「給料泥棒！」と罵声を浴びせられ、出社することが怖くなり、不眠を主訴に受診する。産業医もパワハラ案件として対応してくれているが、自分はなにもしることができず、食事もしなくてはと思うだけで喉を通らず、眠りに堕ちるとすぐに動悸が始まり、呼吸ができなくなる。知らないうちに涙が出て、私はもう終わりだと思う。

心下痞、臍上部に拍動あり、脈浮弱。クラシエ柴胡桂枝湯エキス細粒 6g分2を処方する。

2週後再診した時には食事は摂れるようになるが、夜間に怒鳴り声が聞こえて飛び起きると汗が止まらず、動悸が暫く続き、気がつくとは外は白んでいる。体は重く痺れており、何をすることも億劫で、気がつくとは夕方になっていた。職場のことは気になるが、もうとてもあそこに戻れる気がしない。上司は大学院を出ていてとても優秀な人だった。私が足を引っ張ってキャリアに傷をつけてしまった。

声はか細いがわずかに艶を帯び、多少の張りが出てきたと感じ、クラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒 6g分2に

替えて処方する。大便が緩くなるときは夕方1包に減量するように伝える。

初診から4週間後、夢をみたが忘れてしまったという。夢をみたのは眠れたからだと思い、嬉しくなった。職場のためにと思っていたが、仕事ができる人と思われたくて、ずっと尽してきた気がする。私は仕事以外何もすることがないという。処方をそのまま継続するので、植物でも育ててみたら？ と提案する。

初診から2ヵ月を経過したころ、「スーパーの花屋で見つけたアサガオの鉢が、紫の蕾をつけた」と笑顔をみせたので、水やりが続いていることを褒めると涙があふれてとまらなかった。水やりをしていると、すこしずつ当時のことを思い出せるようになり、ここで「はーやく芽を出せ柿のたね 出さぬとはさみでちょんぎるぞ♪」と歌っていたという。

休職から半年がすぎ、翌月で還暦を迎える。会社から連絡があり、上司の一人は定年退職し、もう一人の怒鳴った上司は総務課が遠方に異動させたので戻ってこないかと云われたと。仕事のことを考えても動悸や息苦しさはない。あの業務をこなすことを思うと億劫感がある。定年延長を申請させ、もう少し療養することを勧める。本人の希望で柴胡加竜骨牡蛎湯は継続している。

強い心的ストレスによりパニックを起こして、その後非定型の抑うつ状態に陥る症例はコロナ下で増加しており、適応障害で休職を余儀なくされるひとたちの社会復帰を阻む要因が意欲の喪失であり、脆弱性の露呈である。ハラスメントの被害者として紹介されて来院すること多いが、労働問題として加害者を処分しても、復帰の契機にはなりにくい²⁾。

< 解説 > 職場での外傷的なストレスでフラジャイルが露呈し、遷延する億劫感から脱出が困難になった症例である。当初、心下痞と脈浮弱を頼りに柴胡桂枝湯を処方している。これはストレスにより迷走神経が脾を刺激し、放出されたサイトカインによる炎症性不眠・不食に対する臓器保護を目的にしている³⁾。その後食が戻り、声の艶が出てきたタイミングで柴胡加竜骨牡蛎湯に変方しているが、定石で裏を補ってからという配慮であるが、臍上悸と入眠時の不安発作は既に柴胡加竜骨牡蛎湯であった。臍上悸はストレスによる瘀血の存在を顕しており、過ぎ去らない過去として抱え込んだ問題の重さを感じるべき徴である。

今回報告した2症例において、薬剤に起因すると考えられる副作用はみられなかった。

考察 —カッサンドラ状態と柴胡加竜骨牡蛎湯

トロイアの王女であったカッサンドラはアポロンの寵愛を受け、アポロンから予言を授かる巫女となる。授かった力でアポロンの変心を予知したカッサンドラはアポロンの愛を拒んだことで、逆鱗にふれ「誰もおまえの予言を信じない」と呪いをかけられる。

カッサンドラ状態の表記、診断については歴史的な変遷があり、筆者はアポロンに対するカッサンドラのエディプス複合に対して、アポロンの去勢が王女を狂人にしたと考えている。カッサンドラはギリシア軍が送り込んだ木馬を悪魔の仕業と糾弾したが、トロイアの民衆は歓迎して城門を開いた。

エウリピデス「トロイアの女たち」山形治江訳 論創社2012年

不安と抑うつの因果という文脈を診断名に含む神経症が打ち捨てられて久しい。カッサンドラは発達障害を社会が受容するまでの重要な補助線であり墓碑銘である。情緒的な関係性を拒み非人間的な仕打ちを行うものに対して、人間らしい反応を示して病に入った者はかつて神経衰弱というスティグマのない呼称があった。柴胡加竜骨牡蛎湯は神経症の適応があり、陰性症状の時期にもそれを持ちこたえる力となる処方である⁴⁾。治療者が自覚なくエディプストラウマを加え、去勢の態度に至らないことを願い、また自戒を込めて報告する。

アスペルガー症候群そのものがどのような存在かを理解することは困難である。カッサンドラという愛情剥奪者が生じて初めて対人関係の病理が明らかになることも多い。奇しくも症例2が「さるかに合戦」の異類関係やH・アーレントが傍聴して強い違和感を抱いたアイヒマン裁判の傍聴と報告(その後亡くなるまでアイデンティティの葛藤を抱え込むことになる)がカッサンドラ状態の構造を理解する参考になると思う。

H・アーレント「エルサレムのアイヒマン」久保和郎訳
みすず書房2017年

最後に

症例2は令和3年12月8日に産業医学財団から茨城県医師会が産業医研修事業として受託した「産業医と精神科医のケースカンファレンス」で発表し、討議をもとに加筆・修正しています。転載を快諾いただいた鈴木邦彦茨城県医師会会長に深謝します。

【参考文献】

- 1) ミシェル・フーコー: 性の歴史Ⅲ 自己への配慮. 田村侃訳, 新潮社 1987年
- 2) 鈴木國文: トラウマと未来 精神医学における心的因果性. 勉誠出版 2004年
- 3) エドワード・ブルモア: 「うつ」は炎症で起きる. 藤井良江訳, 草思社文庫2020年
- 4) 帯木達生: ネガティブ・ケイパビリティ 答えの出ない事態に耐える力. 朝日選書2017年

甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の後方視的研究

医療法人社団 愛心会 なんぶ甲状腺クリニック（広島県） 楠部 潤子

甲状腺中毒症は体内に甲状腺ホルモンが増加する状態であり、患者は多汗、動悸、不眠などの症状に悩まされる。柴胡加竜骨牡蛎湯は、高血圧の随伴症状（動悸、不安、不眠）、神経症の適応をもつ漢方薬である。今回、甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の有用性について後方視的に検討したところ、イライラをはじめとする自覚症状の改善がみられた。投与開始後比較的早期から症状を改善できる可能性があり、患者のQOL向上に寄与する治療選択肢であることが示唆された。

Keywords 柴胡加竜骨牡蛎湯、甲状腺中毒症、動悸、精神症状

はじめに

甲状腺中毒症は体内に甲状腺ホルモンが増加することで、多汗、動悸、頻脈、易疲労、手指振戦、不眠などの症状が出現する状態である。甲状腺中毒症の原因として、バセドウ病に代表される甲状腺が甲状腺ホルモンを過剰に産生する場合と、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎などによる甲状腺が破壊されて甲状腺内に貯蔵された甲状腺ホルモンが血液中に漏れ出す場合が挙げられる¹⁾。バセドウ病の治療は一般的に抗甲状腺薬による薬物療法が選択されるが、甲状腺ホルモン値の改善には数ヵ月を要することが多いため、患者が症状の改善を実感できるまでに時間がかかる場合がある。一方、亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎による甲状腺中毒症では、甲状腺ホルモン値は数ヵ月で自然に正常化することから、基本的には積極的な治療は行われず経過観察される。このため、その間患者は甲状腺中毒症の症状に悩まされる。

柴胡加竜骨牡蛎湯は、高血圧の随伴症状（動悸、不安、不眠）、神経症の適応をもつ漢方薬である。甲状腺中毒症でみられる動悸や精神症状に対しても有用と考えるが、報告はほとんどない。そこで、甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の有用性について後方視的に検討した。

対象と方法

2020年1月～2021年2月の間、当院で甲状腺中毒症と診断され、動悸および精神症状を訴えた20歳以上の患者

のうち、クラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒もしくはエキス錠を投与した46例中、柴胡加竜骨牡蛎湯の服薬状況が良好かつ他の漢方薬を服薬していなかった38例を有効性解析対象とした。

調査項目は、動悸、顔のほてり、発汗、不眠、イライラ、憂うつ²⁾の自覚症状および脈拍数を投与開始日、2週後、4週後、6週後、8週後の値で検討した。自覚症状の評価にはNRS (Numeric Rating Scale) を使用した。また、治療期間中のFT4、FT3、TSHの血液検査値を調査した。

本研究は、広島県医師会臨床研究倫理審査委員会の承認（承認番号：広島倫-0009）を得て実施し、対象者にはオプトアウトを利用し研究への参加を拒否できる機会を保障した。

データは平均値±標準偏差として示した。統計解析は、EZR²⁾を使用し、Holm法で検定を行った。p<0.05の場合に統計的に有意であるとした。

結 果

対象患者の患者背景を表に示す。原疾患は、バセドウ病35例、亜急性甲状腺炎2例、甲状腺中毒症1例（原因不明）であった。バセドウ病は全例で抗甲状腺薬を併用しており、使用薬剤はチアマゾール34例、プロピルチオウラシル1例であった。

自覚症状のNRS（図1）のうち、イライラは開始時5.2±2.9、投与2週後2.8±2.4、4週後2.7±2.3、6週後2.5±1.8、8週後1.6±1.5と経時的に有意な低下がみられた。動悸は開始時5.2±2.8、投与2週後3.5±2.6、4週後2.6±

2.3、6週後2.0±1.8、8週後1.7±1.6、発汗は開始時5.7±3.1、投与2週後3.1±2.8、4週後2.4±2.0、6週後2.3

表 患者背景

有効性解析対象	38例
年齢	40.0±12.8歳(21~77歳)
性別	男性：10例 女性：28例
BMI	20.6±3.1
1日投与量	6g：34例 18錠：3例(1例は21日目より3gに変更) 12錠：1例
投与期間	64.2±41.5日
原疾患	バセドウ病：35例 亜急性甲状腺炎：2例 甲状腺中毒症：1例(原因不明)
併用薬剤	あり：37例 なし：1例 〔重複あり〕 チアマゾール：34例 ピソプロロールフルマル酸塩：17例 ヨウ化カリウム：7例 ピラスチン：3例 ロペラミド塩酸塩：1例 エソピクロン：1例 プロピルチオウラシル：1例 ウルソデオキシコール酸：1例 ロキソプロフェンナトリウム水和物：1例 レバミピド：1例 プレドニゾン：1例 エソメプラゾールマグネシウム水和物：1例 アテノロール：1例 デスロラタジン：1例

±2.3、8週後1.8±1.9であり、それぞれ4週後より有意な低下を認めた。憂うつは開始時4.0±2.8、投与2週後2.5±2.2、4週後2.5±2.3、6週後2.0±1.6、8週後1.4±1.2、顔のほてりは開始時3.3±2.9、投与2週後1.9±2.0、4週後1.5±2.0、6週後1.4±1.5、8週後1.1±1.4、不眠は開始時4.7±3.3、投与2週後3.5±3.0、4週後2.5±2.2、6週後2.6±2.6、8週後1.7±1.6であった。顔のほてりと不眠については有意差を認めなかったが、経時的な低下傾向がみられた。

脈拍数(図2：次頁参照)は、開始時105.8±25.0回/分、投与2週後91.9±20.2回/分、4週後86.0±16.3回/分、6週後85.8±14.0回/分、8週後88.1±16.3回/分であった。開始時は頻脈とされる100回/分以上であったが、投与2週以降減少し、100回/分未満となった。

甲状腺ホルモンのFT4、FT3も経時的に有意な低下がみられた(data not shown)。

柴胡加竜骨牡蛎湯を投与した46例において、本剤との因果関係が否定できない有害事象は、下痢3例、肝機能障害2例、軟便1例、胃腹部膨満1例、皮疹1例(重複症例あり)を認めたが、いずれも重篤なものではなく、柴胡加竜骨牡蛎湯の投与を中止することで速やかに軽快した。

図1 自覚症状(NRS)

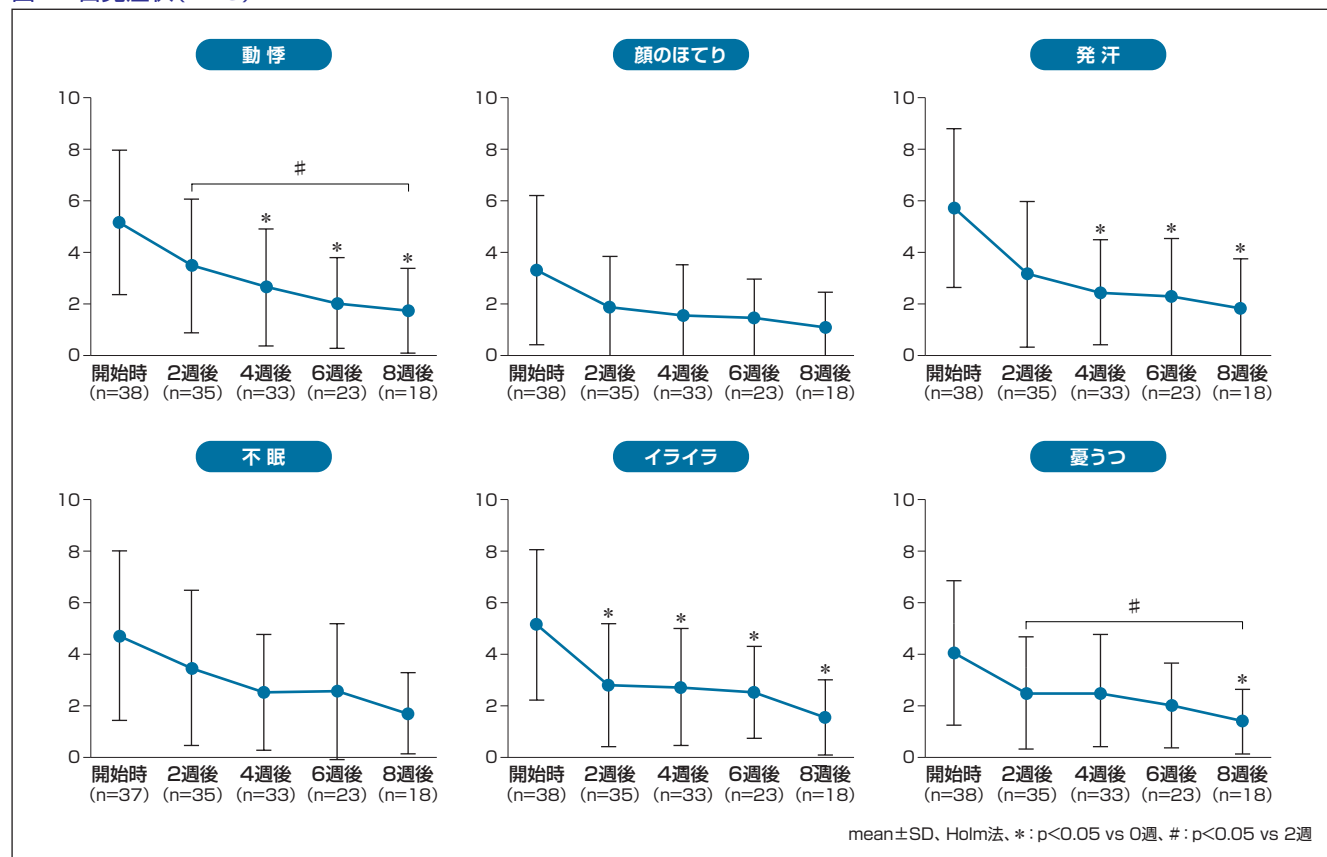
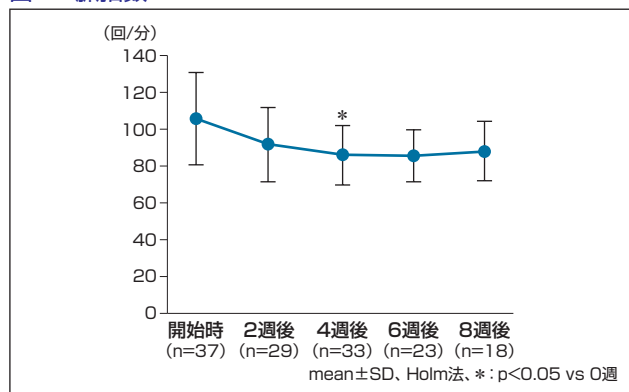


図2 脈拍数



考 察

本研究では、甲状腺中毒症に伴う動悸および精神症状に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の有用性について後方視的に検討した。自覚症状のうち、投与開始時の症状が比較的強かったイライラ、動悸、発汗は2週後ないし4週後から有意な改善がみられたが、その他の症状も経時的な改善傾向が認められた。バセドウ病では抗甲状腺薬による治療が一般的に第一選択となるが、同治療により甲状腺機能が正常化するまでには数ヵ月要することが多く、患者が症状の改善を実感できるまでに時間がかかる場合がある。また、亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎では自然軽快するまで数ヵ月の間は基本的に無治療で経過観察とされるため、その間患者は甲状腺中毒症状に悩まされる。今回、投与2週後ないし4週後という比較的早期からイライラ、動悸、発汗などの症状の改善がみられたことから、従来は甲状腺中毒症が改善するまで経過観察をするしかなかったこれらの症状も、柴胡加竜骨牡蛎湯を用いることで、より早期に改善させることができるようになって考えられた。柴胡加竜骨牡蛎湯の効果発現について、治療に難渋した精神症状の強い更年期障害患者に対して投与後速やかに奏効した症例が報告されており³⁾、甲状腺中毒症においても投与開始後早期から患者のQOL向上に寄与できる可能性がある。

矢数道明は柴胡加竜骨牡蛎湯の目標として、「上衝、心気亢進、不眠、煩悶等の症状があり、驚きやすく、あるいはいらして怒りやすく、気分が変わりやすく、落ち着きを欠き、甚だしいときは狂乱・痙攣等の症状を呈する」と述べている⁴⁾。多彩な精神神経症状を呈する場合によく用いられ、各種精神神経系疾患に応用されているほか、婦人科系疾患にも使用されている。更年期の不定愁訴症候群13例に投与し、Kuppermanの更年期指数が正常化したという報告⁵⁾や、精神神経症状を第一主訴とした更年期障害12例に対して著効

8例であったとの報告⁶⁾があり、柴胡加竜骨牡蛎湯は内分泌系の影響による症状に対しても有効であることが窺える。

本研究において動悸の改善がみられたが、循環器系疾患でも高血圧や動悸に用いられており、交感神経の活動亢進を抑制することで症状を抑制することが基礎研究で確認されている⁷⁾。また、心悸亢進を訴える患者19例に投与し、9例で自覚症状が改善したとの報告がある⁸⁾。心悸亢進は患者の自覚症状であり、鼓動が大きく聴こえる感じや脈が速くなる感じなどを訴えるが、心電図上は異常がない場合がある。甲状腺中毒症においても、脈拍数に異常がみられない患者が動悸を訴える場合があることから、柴胡加竜骨牡蛎湯はβブロッカーなどの適応とならない動悸に対する治療選択肢の一つとなる可能性がある。

本研究にはいくつかの限界がある。後方視的研究かつ単群での検討であり、併用薬の制限を設けていない。今回、バセドウ病のすべての患者で標準治療の抗甲状腺薬を使用し、頻脈の強い患者に対してはβブロッカーであるピソプロロールフマル酸塩を使用していた。このため、甲状腺ホルモン値や脈拍数の改善はこれらの薬剤の効果によるものと考えられ、柴胡加竜骨牡蛎湯単独での効果の程度については確認できていない。柴胡加竜骨牡蛎湯の効果をより詳細に評価する方法として、治療介入を行わない亜急性甲状腺炎や無痛性甲状腺炎での検討が望ましいと考えるが、症例自体がそれ程多くないため、症例の集積に時間がかかる難点がある。

今回、動悸および精神症状を訴える甲状腺中毒症患者に対して、柴胡加竜骨牡蛎湯の投与によりイライラをはじめとする自覚症状の改善がみられた。比較的早期から症状を改善できる可能性があり、患者のQOL向上に寄与する有用な治療選択肢であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 深田修司: 甲状腺疾患診療のテキスト. 日本医事新報社, 67-68, 2019
- 2) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48: 452-458, 2013
- 3) 秋元義弘: 精神症状の強い更年期障害に柴胡加竜骨牡蛎湯が奏効し、効果の定量が可能であった2例. 漢方医学 24: 28-28, 2000
- 4) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説. 創元社 162-167, 1966
- 5) 玉舎輝彦 ほか: 不定愁訴症候群、特に更年期障害に対する漢方剤(柴胡桂枝乾姜湯、加味逍遙散、柴胡加竜骨牡蛎湯)の有用性の検討. 日東医誌 44: 333-343, 1994
- 6) 田中哲二: 精神神経症状を主訴とする更年期障害12例に対する柴胡加竜骨牡蛎湯著効例の内分泌学的検討. 漢方医学 27: 65-68, 2003
- 7) 横瀬友好 ほか: 情動ストレスによる血圧上昇に対する柴胡加竜骨牡蛎湯の効果. 漢方と最新治療 15, 153-159, 2006
- 8) 日下美穂 ほか: ツムラ柴胡加竜骨牡蛎湯の心悸亢進に及ぼす効果とその作用機序に関する検討. 臨床と研究 68, 3881-3884, 1991



はじめに

超高齢社会の日本において、健康寿命を延ばすことが喫緊の課題となっている。その鍵となるのがフレイル対策だ。フレイルは国内では2014年に日本老年医学会より提唱された概念¹⁾で、加齢に伴い生活予備力が低下し、要介護・死亡に至るまでの途中の段階のことを指す。その状態は可逆的であり適切な介入が求められる。また、フレイルは単に身体的な虚弱を表すものではなく、身体的、精神的および社会的フレイルを有する多面的な概念である。加齢によるフレイルを適切に予防または改善することで健康寿命の延伸に繋がると考えられている。

現在、フレイル評価の基準の1つとして、厚生労働省によって作成された基本チェックリスト²⁾が使用されている。元々基本チェックリストは、近い将来介護が必要となる危険の高い高齢者を抽出するスクリーニング法として開発されたが、質問票の各項目はフレイルの要素として重要なものであり、基本チェックリストの総合点は他のフレイル評価法と有意な相関を示す³⁾。その基本チェックリストの中に日常生活関連動作(ADL)の領域が含まれている。ADLの減退は、認知症の随伴症状として知られており、高齢者、認知症患者または高齢の認知症患者は意欲の低下を示すことも多い。

そこで、今回はフレイルの諸症状の1つとしてADLに着目し、自然加齢マウスを用いて人參養栄湯の有用性を評価した。

試験方法と結果

ジャクソンラボラトリージャパン株式会社からC57BL/6J系雄性マウス80週齢50匹を購入し、順化の後試

験を実施した。人參養栄湯エキス混餌を14週間給餌し、96週齢時点で営巣行動評価を実施した。飼育条件は床敷きケージに3~5匹ずつ環境エンリッチメントを入れ、8:00点灯、20:00消灯の12時間の明暗周期、餌と水は自由摂食とした。

群分けはケージ単位の体重に基づき、図1左表のとおりに行った。なお、マウス週齢とヒト年齢の対応は参考書籍⁴⁾に基づき図1右表にまとめた。

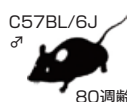
営巣行動評価：試験方法⁵⁾

1匹ずつ個別のケージで試験した。

通常の床敷を0.5cmの高さで敷き、各ケージに「Nestlet」(Ancare社製営巣材)を5cm角の大きさにしたものを入れた。

マウスをケージに暗期開始の約1時間前に入れ、翌朝評価した(19:00~翌8:00)。

図1 Test protocol and nest building photo



順化

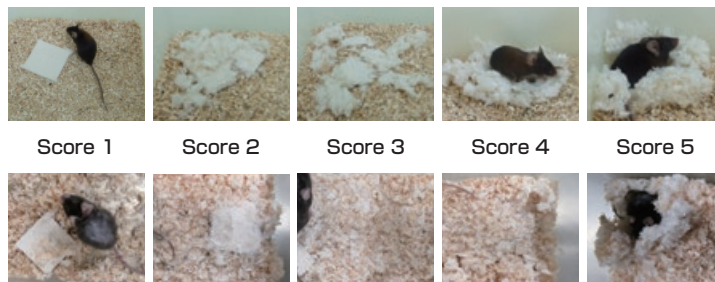
人參養栄湯 給餌 (82週齢~)

営巣行動評価 (96週齢)
※試験に合わせて
若齢マウス納入

群分け	餌	匹数	マウス	ヒト
Old Control (MF群)	標準飼料MF	16	6月齢 (24週齢)	約15歳程度
人參養栄湯1%混餌 (NYT1%群)	NYT1%MF	17	12月齢 (48週齢)	約30歳
人參養栄湯3%混餌 (NYT3%群)	NYT3%MF	17	24月齢 (96週齢)	約60歳前後
			30月齢 (120週齢)	90歳程度

(参考) 日本基礎老化学会編：老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック

〈営巣行動：スコア写真〉上段：参考文献⁶⁾から引用、下段：実際の観察写真



評価基準：営巣スコア

- Score 1**：Nestletがほぼ手付かず (>90%)
- 2**：Nestletが一部使用されている (50~90% remaining intact)
- 3**：Nestletは大半が使用されているが、判別可能な巣の場所が無い
- 4**：巣が判別可能だが、平らである
- 5**：完璧な(それに近い)巣

取得した営巣スコアデータは、それぞれの群での割合として積み上げ棒グラフで表した。また、統計解析処理は、群ごとのスコアの中央値を用いてノンパラメトリック検定を使用した。すなわち、2群比較の際はMann-Whitney U検定、3群比較の際はKruskal-Wallis法を用いて分散分析を行い、差が認められた場合にSteel法を用いて多重比較検定を行った。それぞれ危険率は5%として、それを下回った場合に有意な差と判定した。

試験結果

まず、若齢成体として用いた21週齢のマウスと老齢の96週齢のマウスで営巣行動を比較したところ、営巣スコアの中央値が有意に低下した(図2)。

次に96週齢時点のMF群と人參養栄湯混餌群の比較を行ったところ、老齢マウスでMF群よりもNYT3%群が有意に営巣スコアの中央値が上昇した(図3)。

したがって、ADLは加齢により減弱することを確認し、人參養栄湯によって改善する可能性が示唆された。

考察とまとめ

今回、自然加齢マウスにおける営巣スコアの変化およびそれに対する人參養栄湯の効果について検討した。C57BL/6J系雄性マウスは96週齢で21週齢と比較して営巣スコアが顕著に減弱した。加齢によるADLの変化をマウスにおいても捉えることができたと考えられる。さらに人參養栄湯混餌給餌によって営巣スコアが有意に改善した。

水浸ストレスモデルマウスにおける営巣スコアの低下は、ドパミン分解酵素MAO-B阻害薬の投与で改善すると報告⁶⁾されており、ドパミン神経機能低下との関連が示唆

図2 Influence of aging on nest building in mice

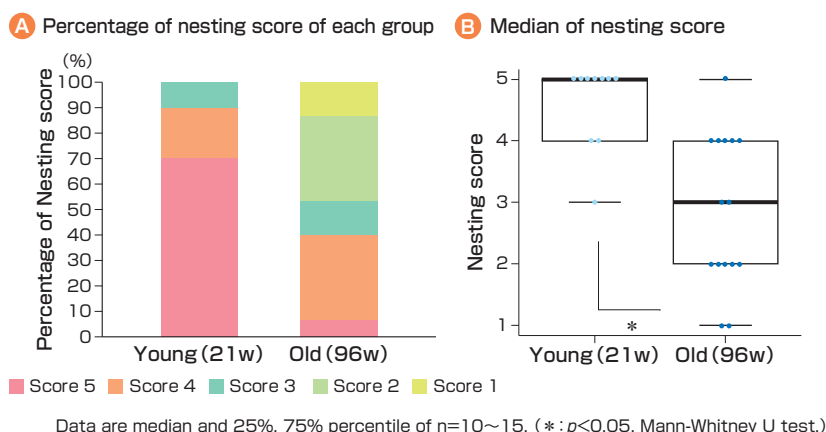
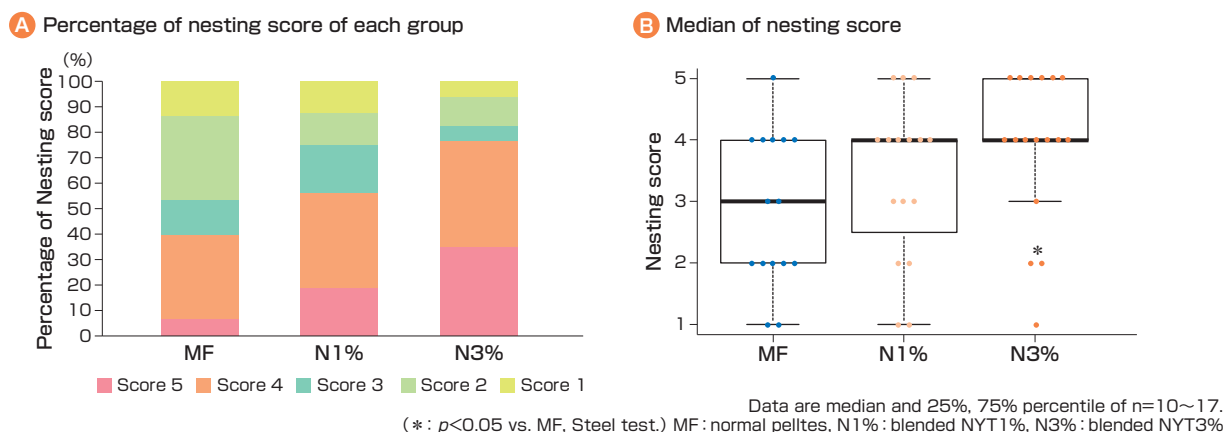


図3 Influence of NYT on nest building in aged mice (96 weeks old)



されている。加齢によりドーパミンが減少することは知られていることから、本モデルにおいてもドーパミンの減少により営巣スコアが低下した可能性が考えられる。

人參養榮湯は漢方処方の中で補剤に分類され、効能・効果は病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、寝汗、手足の冷え、貧血である。臨床では高齢者・認知症患者の陰性症状としてのアパシー（意欲低下）に効果を認めたとの報告⁷⁾がある。

これまで食欲不振に対する人參養榮湯の検討が進められてきており、人參養榮湯の作用メカニズムとしては、基礎研究において複数の食欲増進因子の受容体を活性化させ

ることが報告⁸⁾された。その中の1つであるオレキシン1受容体は、人參養榮湯で活性化されることが明らかとなり、人參養榮湯の構成生薬の中では陳皮の寄与が高いことも明らかとなっている。ドーパミン神経の起始核である脳内の腹側被蓋野には、オレキシン1/2受容体が発現している^{9, 10)}ことから、人參養榮湯がオレキシン神経活性化を介して、機能低下したドーパミン神経を賦活化させた可能性が示唆される。

今後、脳組織などを用いた解析を進めて詳細な作用メカニズムを明らかにしていく必要がある。

【参考文献】

1) 日本老年医学会: フレイルに関する日本老年医学会からのステートメント. https://www.jpn-geriat-soc.or.jp/info/topics/pdf/20140513_01_01.pdf (最終閲覧日: 2022年8月19日)
2) 厚生労働省告示: 介護保険法施行規則第百四十条の六十二の四第二号の規定に基づき厚生労働大臣が定める基準. <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000184387.pdf> (最終閲覧日: 2022年8月19日)
3) 佐竹昭介: 基本チェックリストとフレイル. 日老医誌 55: 319-328, 2018
4) 日本基礎老化学会編: 老化・老年病研究のための動物実験ガイドブック. アドスリー, 2008年
5) Robeprt Deacon.: Assessing burrowing, nest construction, and hoarding in mice. J. Vis. Exp. (69), e2607, doi:10.3791/2607(2012).
6) Yamada C, et al.: T. Peptide YY causes apathy-like behavior via the dopamine D2 receptor in repeated water-immersed mice. Mol Neurobiol 55: 7555-7566, 2018

7) 田上真次: 食欲不振・アパシー症状に対して人參養榮湯が奏効した3症例. phil漢方 80: 13-15, 2020
8) Miyano K, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. Front. Nutr. doi: org/10.3389/ fnut. 2020. 00005
9) 櫻井 武: オレキシン, 脳科学辞典, DOI: 10.14931/bsd.2302(2013) (最終閲覧日: 2022年8月19日)
10) Marcus JN, Aschkenasi CJ, Lee CE, Chemelli RM, Saper CB, Yanagisawa M, Elmquist JK. Differential expression of orexin receptors 1 and 2 in the rat brain. J Comp Neurol. 2001 Jun 18; 435(1): 6-25. doi: 10.1002/cne. 1190. PMID: 11370008.

お詫びと訂正

phil漢方 89号(2022年7月1日発刊号)におきまして、以下の誤植がございました。ご愛読いただいております先生、ご執筆いただいた先生にご迷惑をおかけいたしましたことをお詫び申し上げますとともに、ここに訂正いたします。

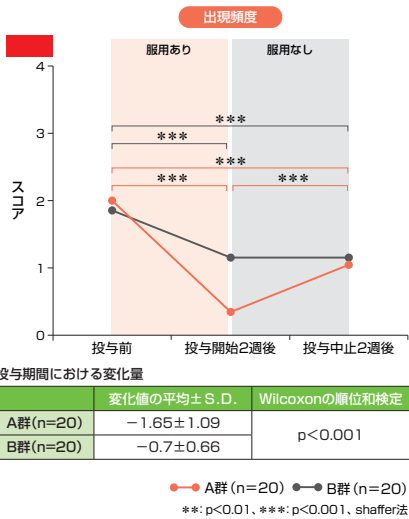
phil漢方編集部

特別対談 アダバレン・BPO製剤の時代になぜ漢方なのか？

p.5 左段下から4行目(瀬川郁雄先生のご発言)
「そして、**十全大補湯**を基本とする形に治療のスケジュールを変えてみました。」
誤) 十全大補湯 ⇒ 正) **十味敗毒湯**

漢方臨床レポート「下肢静脈瘤に伴うこむら返りに対する芍薬甘草湯の臨床的有用性」

p.24 図2 筋痙攣症状 出現頻度
グラフ縦軸(スコア)の単位を(回/週)としておりましたが、正しくは(回/週)を削除いたします。



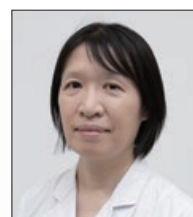


当院における漢方診療の実際

漢方治療のニーズがますます 高まるこれからの医療

－呼吸器内科・女性外来における漢方診療の実際－

和歌山労災病院 呼吸器内科 部長／働く女性健康研究センター長、女性専用外来 辰田 仁美 先生



1990年 和歌山県立医科大学医学部 卒業
1992年 和歌山県立医科大学医学部附属病院 第一内科 入局
1997年 国保日高総合病院
1999年 市立貝塚病院
2001年 和歌山労災病院 呼吸器内科
2015年 働く女性健康研究センター長 兼務

1966年に開設された和歌山労災病院は、2004年に和歌山県内初の地域医療支援病院の指定を受け、「地域の人々と勤労者に、地域医療機関と密接に連携しつつ、安全に十分配慮した最適な医療を提供する」を理念に掲げている。2009年に現在地に新築移転後、2012年には災害拠点病院の指定を受けており、今や地域における重要な医療拠点病院と位置づけられている。

呼吸器内科部長の辰田仁美先生は、ご専門の呼吸器内科だけでなく、働く女性健康研究センター長として女性専用外来の責任者としてもご活躍であり、日々の診療に積極的に漢方治療を組み入れておられる。今回は辰田先生に、呼吸器内科領域および女性専用外来における漢方診療の実際と、これからの医療における漢方の役割について伺いました。

地域医療に貢献する呼吸器内科

当科では、常勤医師3名と非常勤医師1名で日々の診療を行っています。新型コロナウイルス感染症(コロナ)の感染拡大の影響で一時期、受診患者数は減少していましたが、現在はコロナ禍前の水準に戻っています。加えてコロナ禍で検診の受診を控えていた方が多かったため、最近では肺癌の患者さんが増加傾向にあります。当科ではこの他に気管支喘息、COPD、非結核性抗酸菌症、睡眠時無呼吸症候群や間質性肺炎などの患者さんが多く、さらには比較的重症のコロナ感染患者さんの診療にもあたっています。

当院は「地域医療支援病院」の指定を受けており、当科でも地域の先生方との密接な連携を推進しています。地域の先生からの紹介患者さんの診療はもちろんですが、普段は地域の先生が診療され、当科で年に数回の検査を受けていただくというように地域の先生方とコラボレーションしながら診療している患者さんもいらっしゃいます。

当院は「断らない救急」を基本に救急科の先生が非常に精力的に診療されていらっしゃるのですが、救急外来の受診や搬送されてくる患者さんで肺炎による呼吸不全や熱

発の患者さんなどの診療も含め、地域の医療と密接に連携しています。

補剤を中心に幅広く漢方治療を実践

当科では西洋薬による治療を基本としつつも、漢方治療も積極的に組み入れています。特に補剤を使用する頻度が高く、肺癌やCOPD患者さんのフレイル、非結核性抗酸菌症など、その使用範囲は多岐にわたります。

補剤の中でも使用量が多い処方が補中益気湯です。その理由に補中益気湯の飲みやすさがあります。漢方治療においては漢方医学的に患者さんの病態を把握し、患者さん個々に適した処方を選択することが基本であることは言うまでもないのですが、以前に貧血の傾向がある患者さんに十全大補湯を処方したところ、服用を拒否された経験がありました。それまでは漢方薬を服用した経験がなかった方で、飲みにくさを感じられたようです。しかし、補中益気湯ではそのような患者さんを経験したことはほとんどありません。そこで私は、補剤を使いたいが漢方薬の服用経験がない患者さんには補中益気湯から治療を開始し、漢

方薬に慣れてきたら証に応じて人参養栄湯や十全大補湯に切り替え、患者さんが服用を嫌がられるなら補中益気湯に戻すというような使い方をしています。何よりも漢方薬を服用していただくことが重要だからです。

もちろん、補剤をベースに置いた治療だけでなく、短期的に症状の改善を目的に使用する漢方薬も多数あります。具体的には、各種の検査で喘息や肺癌などが否定された咳嗽の患者さんに、通常の鎮咳薬に加えて麻杏甘石湯や麦門冬湯、半夏厚朴湯などを使用しています。

当科では、補剤を筆頭に20種類近くの漢方薬を使用しています。西洋薬のみでは治療に難渋しても漢方薬が有用なケースもあり、漢方治療は患者さんにとっても医師にとってもメリットは大きいと思います。

女性専用外来の概況と開設の経緯

私は呼吸器内科が専門ですが、2003年5月に和歌山県内で初めて開設された「女性専用外来」の責任者でもあります。開設当初は女性の疾病の早期発見を目的とした初診専用外来でしたが、漢方診療を熱心になさる産婦人科の先生が中心となって漢方外来を始められたことから、患者さんのニーズに応える形で再診も行うようになりました。現在では女性医師6名の体制で診療にあたっています。

私が漢方治療を始めるきっかけとなったのは女性専用外来でした。熱心に漢方診療をされていた産婦人科の先生が他院へ異動され、私がその後任として否応なしに漢方の勉強を始めたという経緯があります。当時は業務の負担が増えて大変でしたが、実際に漢方薬の効果を強く実感するようになり、今では当外来だけでなく呼吸器内科でも積極的に漢方治療を組み入れています。

当外来は完全予約制で、初診患者さんには30分の枠を確保しています。患者さんの平均年齢は54.6歳(令和3年度)で更年期障害が絡む患者さんが多いですが、不眠や片頭痛、むくみ、冷え症、尿失禁など、多種多様の訴えを有する患者さんが受診されています。

受診に至る経緯も様々です。ご自身が漢方薬の服用を希望されて受診される方や当外来のWebをご覧になって受診される方、メンタル面での不調を抱えている方で心療内科を受診する前に当外来を受診される方、あるいは地域の先生から検査では異常がなくても不調を訴える患者さんを紹介していただくケースなどです。

女性専用外来における漢方診療の実例

当外来では、更年期障害の三大処方である当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸はもちろんですし、喉の詰まり感に半夏厚朴湯、冷え症に当帰四逆加呉茱萸生薑湯や真武湯、めまいの患者さんに苓桂朮甘湯、半夏白朮天麻湯な



(辰田仁美先生 提供)

ど、数多くの漢方薬を使用しています。

月経困難症に対して桂枝茯苓丸、更年期障害のイライラに対して加味逍遙散などを奏効例として経験しています。また、頭痛、不眠症に加えて食欲不振といった多愁訴を有する患者さんに六君子湯から治療を開始したところ、他の症状も改善し、種々の薬剤が不要になったというような著効例も経験しています。

当外来では現在も振り分けの機能を有しており、たとえば、だるさを訴える患者さんで甲状腺機能がかなり低下しているようなケースなどは専門の診療科に紹介しています。このように当外来では、まずは全身を診て、専門の診療科の診療が必要ないと判断されれば漢方で治療を進めます。特に最近では、心療内科領域の治療ニーズが高く、漢方治療で改善する場合には当院で治療を続けますが、専門医による診療が必要と判断された場合には心療内科と当外来に通院していただくという患者さんもいらっしゃいます。

女性外来の理想的なあり方は、性差医療・医学の十分な知識を踏まえたうえで、患者さんにきちんと対応することです。私自身はまだその理想には到達していませんが、たとえ検査では異常所見がなくても苦痛を抱えているような方に漢方治療を組み入れることで、少しでも患者さんに寄り添いたいと思っています。

さらに高まる漢方治療のニーズ

呼吸器内科領域では、高齢化の進展に伴ってフレイル・サルコペニアの観点からの治療がより重要となります。その点で、補剤を中心とした漢方薬の役割は大きいと思いますし、今後、漢方薬の活躍の場は大きいと言えます。

また、女性専用外来では心療内科領域における漢方治療のニーズがより高まっている印象があり、これからは心療内科的な漢方の使い方を勉強して、そのような患者さんにもご満足いただける診療をしたいと考えています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：行友重治