phil漢方

No.94

特別対談

呼吸器疾患における フレイルと漢方への期待

―人参養栄湯の可能性を考える―

漢方臨床レポート

- 肺癌周術期における人参養栄湯投与例
- 吸入ステロイド薬による嗄声に対して 半夏厚朴湯が奏効した2症例
- COVID-19罹患後に生じた症状に柴朴湯が有効だった3例
- 千葉大学医学部附属病院における 過去5年間のクラシエ漢方エキス製剤処方状況

【文献レビュー】

- 持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)に対する 半夏白朮天麻湯の効果

ISSN 1347-6882

MEDICAL Publisher

CONTENTS

phil漢方

No.94

特別対談

呼吸器疾患におけるフレイルと漢方への期待
ー人参養栄湯の可能性を考えるー… 3

松阪市民病院 呼吸器センター　畑地　治
藤沢市民病院 呼吸器内科　西川 正憲

漢方臨床レポート

肺癌周術期における人参養栄湯投与例 … 10

神戸大学大学院 医学系研究科外科学講座 呼吸器外科学分野　光井　卓、田中 雄悟

吸入ステロイド薬による嗄声に対して半夏厚朴湯が奏効した2症例 … 14

埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器内科　森山　岳

COVID-19罹患後に生じた症状に柴朴湯が有効だった3例 … 16

コスギコモンズクリニック　高木　誠

千葉大学医学部附属病院における過去5年間のクラシエ漢方エキス製剤処方状況 … 18

千葉大学医学部附属病院 和漢診療科　龍　興一、大橋 範之、八木 明男、島田 博文、平崎 能郎、並木 隆雄

【文献レビュー】
持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）に対する半夏白朮天麻湯の効果 … 21

1）田附興風会医学研究所北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
2）京都大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科、3）大阪公立大学 耳鼻咽喉病態学　三輪　徹[1, 2, 3]、金丸 眞一[1, 2]

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ①

知っておきたい人参養栄湯の基本と臨床のポイント … 26

熊本赤十字病院 総合内科　加島 雅之

BASIC RESEARCH

気腫性病変モデルマウスの肺気腫および肺老化に対する人参養栄湯の効果 … 30

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所　下山 泰輝、千葉 殖幹、道原 成和

当院における漢方診療の実際

患者さんの全体を統合的に診療できる漢方の発展に寄与したい … 34

富山県立中央病院 リウマチ・和漢診療科　藤永　洋

（2023年4月発行）ISSN 1347-6882

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

編集委員　川越 宏文
多久島 康司

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

特別対談

呼吸器疾患における フレイルと漢方への期待

―人参養栄湯の可能性を考える―

松阪市民病院 院長 兼
呼吸器センター長
畑地　治 先生

藤沢市民病院 副院長 兼
呼吸器内科部長
西川 正憲 先生

呼吸器疾患の多くは、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、身体活動性の低下がみられるようになる。しかも、原疾患の西洋医学的な治療のみではこれらの症状を改善することは難しい。

人参養栄湯は古来より疲労倦怠や食欲不振などの諸症状に広く用いられている漢方薬であり、西洋医学的な検討においても慢性消耗性疾患患者の身体活動性の向上に寄与することが多く報告されていることから、呼吸器疾患治療においても有益な治療手段であることが期待されている。

そこで、「呼吸器疾患におけるフレイルと漢方への期待－人参養栄湯の可能性を考える－」をテーマに、藤沢市民病院 副院長 兼 呼吸器内科部長の西川正憲先生と、松阪市民病院 院長 兼 呼吸器センター長の畑地治先生に、自験例を交えながら呼吸器疾患に対する人参養栄湯の有用性、さらにこれからの呼吸器内科領域における人参養栄湯の可能性についてご討論いただいた。

I 呼吸器疾患における包括的な治療の重要性

畑地　肺癌やCOPD、間質性肺炎、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す。高齢化が急速に進行している現在、われわれ呼吸器内科領域においても高齢患者さんの増加が目立っています。高齢患者さんの診療においては、原疾患をしっかりと治療することはもちろんですが、患者さんの社会的な背景、さらにはその方の栄養状態や身体活動性なども含めて包括的に考える必要があると思っています。

西川　畑地先生にご指摘いただいたように、疾患の治療だけでなく患者さんの全体を包括した治療介入が重要だと思います。

COPDを例に挙げると、2022年に改定されたガイドラインでは「疾患進行の抑制および健康寿命の延長」を明記しており[1)]、患者さんを包括的に診療することの重要性が示されています。

畑地　近年の呼吸器疾患に対する治療薬の進歩には目覚ましいものがあります。たとえば肺癌は従来の化学療法に加え、分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害療法が登場しました。また、間質性肺炎もかつては治療に難渋する疾患でしたが、抗線維化薬の登場によって疾患の制御が可能となり、さらに現在も新規の抗線維化薬が続々と開発されています。

西川 正憲 先生
1985年　横浜市立大学医学部 卒業
1989年　横浜市立大学大学院医学研究科 内科学第一 修了
1991年9月～1993年8月 Department of Thoracic Medicine, National Heart and Lung Institute, Imperial College London (Peter Barnes教授)に留学 (visiting research fellow)
2000年　横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター 呼吸器内科 講師
2000年　藤沢市民病院 呼吸器科 主任医長 (2012年 同診療科主任部長)
2014年　藤沢市民病院 診療部長
2017年　藤沢市民病院 副院長・医療支援部長 (2018年 同医療技術部長) 兼任

西川　肺癌も間質性肺炎もかつては予後の短い疾患でしたが、新たな治療薬によって患者さんの生命予後は大きく改善しています。これからは患者さんのQOLやADLの向上の観点からの治療介入にも注目する必要があると思います。

Ⅱ “メタボ対策”から“フレイル対策”へのギアチェンジ

畑地　高血圧症などの循環器疾患や糖尿病といった疾患は肥満が悪影響を及ぼすことは言うまでもありません。つまり、“メタボ対策”が必要です。しかし、高齢化が今後もさらに急速に進むことを考慮すると、これからは患者さんの身体活動性の向上、体重の維持なども含めた包括的な治療ストラテジーが重要であるということですね。

西川　おっしゃるとおりで、ある時点までは“メタボ対策”が必要ですが、どこかの時点で“フレイル対策”へのギアチェンジが必要となります(**図1**)[2]。ただ、呼吸器疾患の患者さんはおそらく“メタボ対策”の期間が短いように思います。

畑地　たとえば、るい痩が顕著な呼吸器疾患の患者さんで軽症の糖尿病を合併している場合、その方の生命予後を考えると厳しい食事制限は必要ないように思います。今は飽食の時代で“メタボ対策”ばかりが叫ばれていますが、高齢化が進行する中で食事制限は決して万能ではありませんし、特に呼吸器疾患の治療においては“フレイル対策”をより前面に打ち出すべきではないかと思っています。

西川　そのとおりだと思います。さらに患者さん個々に“ギアチェンジ”のタイミングを見逃さないことが、これからはより重要になってくると思います。

Ⅲ 呼吸器疾患のフレイル対策

食事指導について

畑地　呼吸器疾患の“フレイル対策”については呼吸リハビリテーション、栄養指導に加えて、本日のテーマでもある人参養栄湯があります。

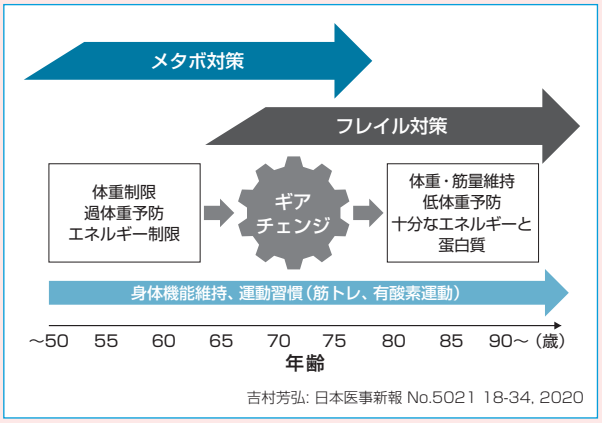
まず患者さんの食事について、西川先生はどのように指導をされていますか。

西川　私は、経過観察中に体重の減少傾向がみられた方や、初診時からすでに痩せている方には以前の体重をお聞きし、さらに経過観察中も体重の変化に注目しています。もし、食事をしっかり摂ることができていないようであれば、本来はきちんと栄養指導をすべきなのかもしれませんが、私はあまり細かいことを言わずに、「まずは好きなものを食べましょう」とお話をしています。

畑地　私も同意見です。細かな栄養指導をすると食べるものが無くなってしまうという患者さんもいらっしゃいますから、私も「なんでもいい、脂っこいものでもいいからとにかく好きなものを食べてください」「食事制限なんか考えなくてもいいよ」とお話をしています。

患者さんの中には“脂っこいもの”は好きだけれど食べることを我慢しているという方も少なくありません。どのような病気でも“脂っこいもの”を食べることは悪いことだと思っている患者さんが非常に多いのですが、呼吸器疾患で痩せた患者さんにとっては呼吸商を考えると脂っこ

図1　世代別の“メタボ対策”から“フレイル対策”へのギアチェンジ



吉村芳弘: 日本医事新報 No.5021 18-34, 2020

いものが一番のお薬ですから、とにかく食べていただくようにお話しています。

西川　急性呼吸不全などの栄養管理に脂肪製剤を使っていますね。ですから、痩せてきたときに、好きなものの中に脂っこいものがある程度含まれていることも大事なことです。

運動指導について

畑地　運動についてはどのような指導をされていますか。

西川　食事とともに体を動かすことも非常に大切です。ただ、体を動かすといってもご自身ができる範囲内で構いません。テレビ体操を見よう見まねでやることでもよいですし、散歩といっても無理のない距離を“とぼとぼ”と歩くだけでもよいと言っています。日常的に運動をされている方は比較的元気に通院してくださるように感じています。

畑地　食事は好きなものは何でも食べる、運動は無理のない範囲でやれば良い、ということですね。難しいことは言わずに、治療をストレスと感じない程度に続けていただくことが必要だと思います。

運動に関しては、私は患者さんに歩数計をつけていただいています。そして、歩数計の数値を見ながら「こんなに歩いたの、すごいね！」と褒めています。患者さんが通院をストレスに感じるようになることを避けたいので、たとえ小さなことでもきちんと評価するように心がけています。

西川　患者さんがなさったことに対する否定的な発言は患者さんの意欲を削いでしまいますから、しっかりと評価してあげることはとても大切なことだと思います。

畑地　ただ残念なことに、日々の診療においては歩くことも困難になってから受診をされる方が多いのです。そのような方には、近隣にお住まいであれば週に2回程度、当院のリハビリテーション室に通っていただいて、理学療法士から体の動かし方などのリハビリ指導を受けていただきます。そうすると2ヵ月くらいで驚くほど元気になる方がいらっしゃいます。さらに、そのような患者さんに人参養栄湯を服用していただくと、リハビリ単独よりも体重の増加や血清アルブミン値の上昇などがみられ、より効果的という感触があります。

Ⅳ 呼吸器疾患のフレイル対策としての人参養栄湯

畑地　かつて私は患者さんの病気を治せばよい、COPDなら呼吸機能を改善させればよい、非結核性抗酸菌症なら菌を叩けばよいと考えていました。しかし今は、患者さんを包括的に診療することが必要であり、その介入方法の一つに人参養栄湯があると考えています。

畑地 治 先生
1991年　自治医科大学 医学部 卒業
1993年　紀南病院 内科
1996年　紀和町立紀和診療所長
1999年　三重大学医学部 呼吸器内科
2003年　松阪市民病院 呼吸器科 科長
2012年　松阪市民病院 呼吸器センター長
2022年　松阪市民病院 院長

西川　COPD患者さんにおいて気管支拡張薬による肺機能の改善が身体活動性の向上につながるという報告もありますが[3]、体重の減少、筋肉量の減少による身体活動性の低下を改善する効果までを期待することには無理があると思います。そのような観点から食事指導、運動指導に加えて人参養栄湯の投与が患者さんの全体に良い影響を及ぼしてくれます。

COPD患者さんの身体活動性とQOLの改善・向上に人参養栄湯が有効であることは、相良先生が明らかにされていますが[4]、人参養栄湯を服用していただくことで患者さんが「元気になってきた」と実感した症例を数多く経験しています。

畑地　私は人参養栄湯をCOPDの患者さんにはもちろんですが、間質性肺炎で徐々に呼吸機能が低下してくるような長期治療中の患者さんや、非結核性抗酸菌症や気管支拡張症の患者さんで、少し体重が減少してきたかなと思われるところから人参養栄湯の投与を開始しています。実際に効果を実感する症例を多数経験しています。

西川　確かに非結核性抗酸菌症の患者さんでも体重減少が目立つようになり、栄養状態の改善が必要な患者さんが増えているように思います。まさに、“ギアチェンジ”の時期に差し掛かっている、あるいはその時期を過ぎてしまっている患者さんも少なくありません。ですから、患者さんそれぞれの課題を上手く見つけて、その中で体重減少や身体活動性が低下してきたようなら人参養栄湯を選択することを考える必要があると思います。

非結核性抗酸菌症の症例（44歳 男性）

畑地　人参養栄湯が有用であった非結核性抗酸菌症の症例を供覧します。

X－8年に血痰を主訴に紹介受診された患者さんです。当院に再紹介される前の治療経過は**図2**に示すとおりで、X－4年に左肺全摘後にNPPV（非侵襲的陽圧換気）による治療が導入され当院を再紹介されました。術後1年間は次第に全身状態、栄養状態は改善し、表情も明るくなったのですが、X年1月に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の減少と抑うつ状態となりました。夜間の分時換気量の減少と日中のCO_2の貯留をきたすようになり、食欲不振と疲労倦怠も顕著であったことからクラシエ人参養栄湯エキス細粒（7.5g/日・分2）の投与と呼吸リハビリ（3回/週）を開始しました。その結果、3ヵ月後にはNPPV装着時の夜間の分時換気量も増加に転じ（**図3**）、体重も53.6kgまで増加してきました。

西川　以前であればこのような症例は治療に難渋したと思います。人参養栄湯の服用とリハビリを併用していなければ、このように改善することはなかったでしょうね。

畑地　おっしゃるように、人参養栄湯と呼吸リハビリのダブルの効果だと思います。

図2　症例 44歳 男性

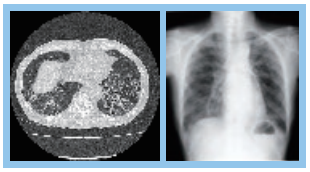
身長：173cm、体重：44.7kg　左肺呼吸音は減弱。

X－8年	非結核性抗酸菌症（M.kansasii）と診断	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。
X－6年	Aspergillus nigerが出現	M.kansasii症は改善するも、**左上葉の浄化空洞内に真菌菌球（Aspergillus niger）が出現**。抗真菌剤による加療では改善せず、頻回に喀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。喀血を契機に入院、気管支動脈塞栓術を計4回施行するも止血は困難。
X－4年	左肺全摘	他院を受診したが、外来待合室にて大喀血をきたし、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CO_2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、当院紹介となった。
X年1月		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	人参養栄湯（7.5g/日・分2） 呼吸リハビリ（3回/週）	リハビリおよび人参養栄湯の服用を開始し、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。 体重も現在53.6kgまで増加してきている。また人参養栄湯投与に伴う副作用は特に認められなかった。

畑地 治 先生 ご提供

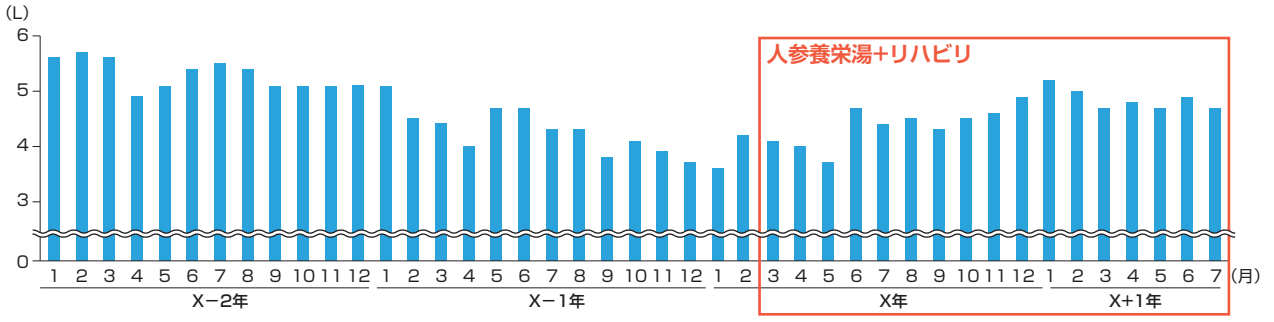
図4　症例 81歳 男性

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。

X－2年4月	特発性肺線維症（IPF）と診断	当院にて特発性肺線維症（IPF）と診断。 
X－1年8月	ニンテダニブ	半年毎の経過観察とするも次第に呼吸困難が悪化。ニンテダニブによる治療開始。
X年10月		下肢筋力が低下し、歩行困難となる。 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と判断、外来加療開始とする。
X年11月	人参養栄湯（7.5g/日・分2） 呼吸リハビリ（2回/週）	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的にクラシエ人参養栄湯を処方し、外来にて週2回の呼吸リハビリを開始。 ↓ 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。 薬剤性肺障害の出現を含む副作用は認めていない。

畑地 治 先生 ご提供

図3　分時換気量の推移



畑地 治 先生 ご提供

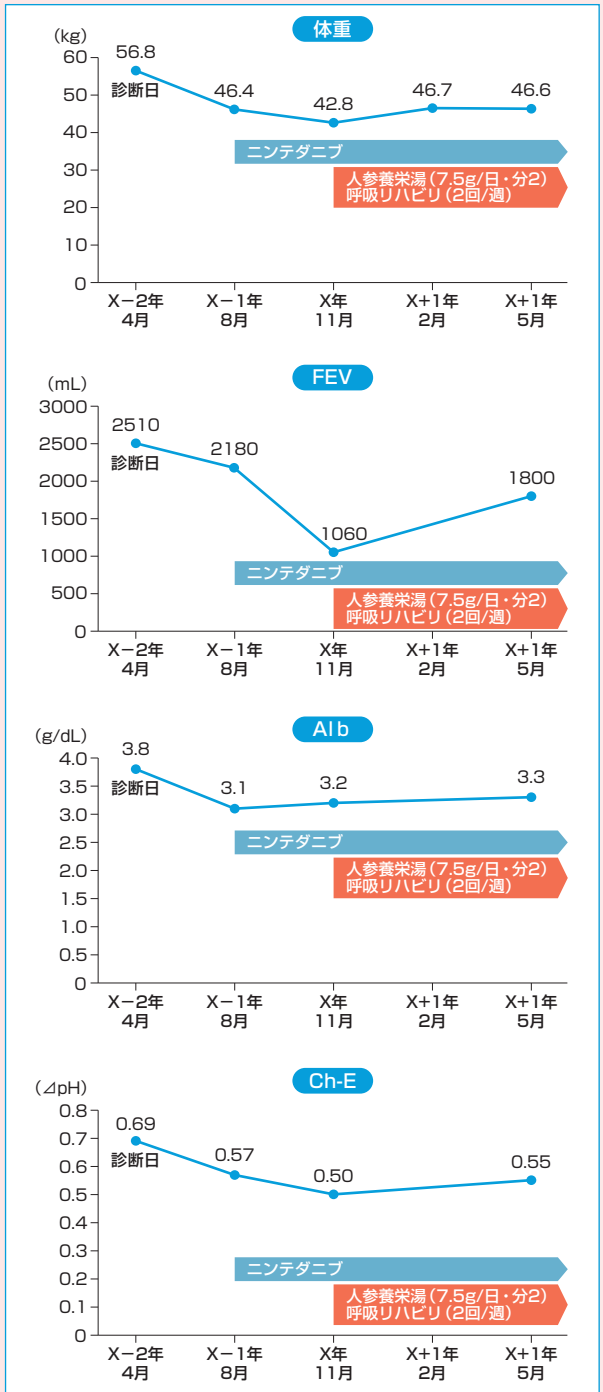
間質性肺炎の症例（81歳 男性）

畑地　次に、間質性肺炎の症例を供覧します。

X−2年4月に認知症で通院している近医から間質性肺炎を指摘されて当院を紹介受診しました。特発性肺線維症（IPF）の診断でニンテダニブによる治療を開始しましたが、下肢筋力が低下して歩行困難となったため、X年11月から食欲不振と疲労倦怠の改善を目的にクラシエ人参養栄湯エキス細粒（7.5g/日・分2）の処方と、週2回の下肢筋力トレーニングが中心の呼吸リハビリを開始しました（**図4**）。その結果、体重は徐々に増加し、アルブミン値も改善して現状維持以上になりました。呼吸機能はディコンディショニングで悪化していましたが改善し、栄養状態の指標であるコリンエステラーゼ値も改善しました（**図5**）。

この症例も原疾患に対する治療をしっかりとしたうえで人参養栄湯とリハビリを併用することで効果を実感しました。

図5　検査値の推移



畑地 治 先生 ご提供

肺癌の症例（70歳代 男性）

西川　私からは肺扁平上皮癌の症例を供覧します（**図6**）。他院で治療されていましたが、免疫関連有害事象を認め、さらに縦隔リンパ節転移と副腎転移を認めPDでした。るい痩がかなり進行して通院が負担となってきたため、X年9月に自宅近くの当院を紹介されました。

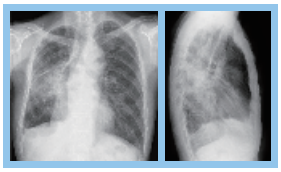
食欲の急激な低下と強い倦怠感があり、日中は座っていることが多いというので、クラシエ人参養栄湯エキス細粒（7.5g/日・分3）の処方を開始するとともに、「まずは好きなものを食べてください」とお話をしました。2週間後の外来では「食事を摂れるようになった」ということで、さらにできる範囲での運動をお薦めしました。そして4ヵ月後には、体重に変化はないものの食欲が湧いてきて食事も摂れるようになり、ご自身の身の回りのことができるようにな

図6　症例 70歳代 男性

肺扁平上皮癌cT3N2M0
X−1年10月20日daily CBDCA+胸部放射線照射→イミフィンジ
irAE：破壊性甲状腺炎後甲状腺機能低下症　Gr 2
X年8月 縦隔リンパ節・副腎転移：PD

既往歴

63歳　食道癌 切除術
74歳　両側鼠径ヘルニア 手術
75歳　左尿管癌 切除後
76歳　肺炎 入院
高血圧症 糖尿病 ほか



抗癌剤治療が望ましいと考えるが、るい痩が進行し通院が負担となっているためX年9月当院に紹介。
お薬手帳をみると、経腸栄養剤やアナモレリン塩酸塩などの処方歴があるが、食欲増進につながらず。

- 食欲が急に低下（栄養補助食品を無理して摂取）
- 倦怠感強い
- 体重減少（54kg→48kg：5〜6月頃から）
- 息切れ（30m歩行は可）
- 食事は自分で作っていない
- 日中は座っていることが多い

↓

「まずは好きな食べ物を」と話をして
クラシエ人参養栄湯エキス細粒（7.5g/日・分3：食前）を処方した。
次の外来で
「歩く力を落とさないための安全な屋内運動」パンフレットをわたす
4ヵ月後
- 体重は48kg前後で推移している。
- 食欲がでてきた・・・、宅配弁当を食べている
- 2000歩は歩いている、体操をしている

西川正憲 先生 ご提供

りました。このように呼吸器疾患でかなり痩せてきた患者さんに人参養栄湯は有用であることを実感しました。

V 人参養栄湯を呼吸器疾患治療における新たな介入方法に

畑地　西川先生にご提示いただいた症例を拝見しながら、原疾患をしっかりと治療したうえで、その患者さんの全身を管理し包括的に患者さんの状態の改善が期待できる人参養栄湯を使用することが重要であることを、今まさに実感しています。

西川　まだ漢方に対して懐疑的な先生がいらっしゃるかもしれませんが、人参養栄湯を使うことによって患者さんの予後や状態が変わる可能性があると思います。私も以前は漢方に懐疑的でしたが、現在は畑地先生と同じような感覚で診療しています。

人参養栄湯が呼吸器疾患のフレイル状態を改善することは、COPD患者さんを対象に相良先生がご検討されたデータが報告されています[4]。エビデンスとしてまとめることは非常に難しい病態ですが、相良先生のご報告は人参養栄湯が患者さんの全身状態を改善させる可能性をお示しいただいたと考えています。

畑地　確かにエビデンスとしてまとめることは非常に難しいと思いますが、多くの症例を経験することで私自身も人参養栄湯の効果を実感しておりますし、読者の諸先生にも実感していただきたいと思います。それによって呼吸器診療が疾患に対するピンポイントの治療から全人的に患者さんを診る医療に変わっていくことを期待したいと思っています。

西川　呼吸器疾患患者さんのフレイル/サルコペニアに対する栄養・運動管理という観点から人参養栄湯の位置づけを考えてみました(**図7**)。これは、COPD患者さんのフレイルの悪循環を軽減するためのアプローチについて山口大学の松永先生がわかりやすくまとめられたご報告に、人参養栄湯が食事摂取を促すサポート、体を動かすサポートとして有用な介入方法であることをCOPDだけでなく呼吸器疾患全般にもあてはまるように私なりにまとめたものです。

畑地　呼吸器疾患のこれからの医療において、本日の主題である人参養栄湯の位置づけを明確にしていただいたと思います。私たちは日常診療において、目の前の患者さんに最善の治療をご提供しなければならないと思っています。その点で、原疾患に対する治療はもちろんですが、人参養栄湯の投与、呼吸リハビリといった支援、さらに患者さんに寄り添ったサポートも行いながら患者さんをトータルで診ることの重要性を改めて認識いたしました。

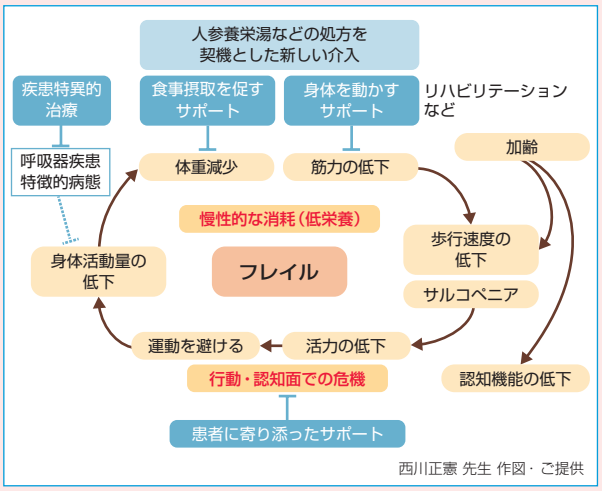
しかも疾患に限らず、患者さんが要介護状態になってからではなく、できるだけ早いうちから人参養栄湯を中心としたトータルな介入が必要であることを示していただいたと思います。

西川　以前は、体重が減ってくることは仕方がないことだと思っていました。適切な介入方法もなく、栄養指導をしても改善は期待できないということが、いわば暗黙のコンセンサスであったように感じていました。しかし、そのような患者さんが人参養栄湯を服用されることで元気になり、喜んでいただく姿を目にすることができ、私自身も人参養栄湯に手ごたえを感じています。実際に人参養栄湯を服用されている患者さんから「この薬を飲んでいると調子が良い」とおっしゃる方が多いことを経験しています。

畑地　疾患に限らず、患者さんの体重が減ってきた、元気が少しなくなってきたようだ、というような場合は人参養栄湯を投与されることを読者の先生にもお薦めしたいと思います。

西川　おっしゃるとおりですし、諸先生には患者さんの経過を観察されながら、適切な時期に“ギアチェンジ”を考え、人参養栄湯の投与を開始されることをお薦めしたいと思います。

図7　呼吸器疾患のフレイル／サルコペニアに対する栄養・運動管理



西川正憲 先生 作図・ご提供

【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) 吉村芳弘：“メタボ対策”から“フレイル対策”へのギアチェンジ―私の実践．日本医事新報 No.5021；18-34，2020
3) Takahashi K, et al.: First-Line Treatment with Tiotropium/Olodaterol Improves Physical Activity in Patients with Treatment-Naïve Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15, 2115-2126, 2020
4) 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
撮影：山下裕之

肺癌周術期における人参養栄湯投与例

神戸大学大学院 医学系研究科外科学講座 呼吸器外科学分野（兵庫県） 光井 卓、田中 雄悟

肺癌や縦隔腫瘍は高齢者に多いことから、周術期フレイルが重要な課題となっており、このような状況における支持療法の一つとして人参養栄湯が注目されている。人参養栄湯は、病後・術後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振などに古来より用いられている漢方薬である。本稿では、肺癌および縦隔腫瘍の術後に全身倦怠感や体重減少、食思不振などの症状の改善を目的に人参養栄湯を用いた3症例を供覧し、肺癌周術期の治療における人参養栄湯の可能性について考察した。

Keywords 人参養栄湯、肺癌、周術期

はじめに

肺癌や縦隔腫瘍に対する外科治療は比較的高齢者に行われることが多い。胸腔鏡下手術、ロボット支援下手術の増加に伴い低侵襲な外科治療が可能となっており患者の術後回復に貢献しているが、呼吸機能や運動耐容能の低下は避けられず、手術を契機にフレイル（全身虚弱）状態となり元の生活機能を維持することができなくなる症例もある。原発性肺癌の術後症状を改善する方法の1つに呼吸・運動リハビリテーションがあり、術後合併症発生の予防、術後早期の身体活動の回復促進を目的として行われる。しかし、リハビリテーションを実施しても術後の状態低下は完全には避けられず[1]、新たなアプローチが必要である。われわれは、肺癌および縦隔腫瘍術後に全身倦怠感、体重減少、食思不振といった症状改善目的で人参養栄湯を用い、状況が好転した症例を経験したためその症例について紹介する。

症例1　57歳 女性（図1）

【現病歴】 虚血性腸炎の疑いで前医を受診した際に、画像検査で右下葉結節影を指摘された。気管支鏡検査を試行したところ結果は陰性であったが、病変増大傾向のために原発性肺癌の疑い（cStage1A1）でロボット支援下右下葉切除術を施行した。

【既往歴】 頸椎ヘルニア、喘息、虚血性腸炎

【術前検査所見】 身長 156.7cm、体重 38.6kg、BMI 15.7

採血検査：TP 6.8g/dL、Alb 4.4g/dL

呼吸機能検査：VC（肺活量）2.64L、%VC（%肺活量）93.8、FEV1.0（1秒量）2.07、FEV1.0%（1秒率）83.5

【術後検査所見（4ヵ月）】 身長 156.0cm、体重 42.1kg、BMI 17.3

採血検査：TP 7.6g/dL、Alb 4.7g/dL

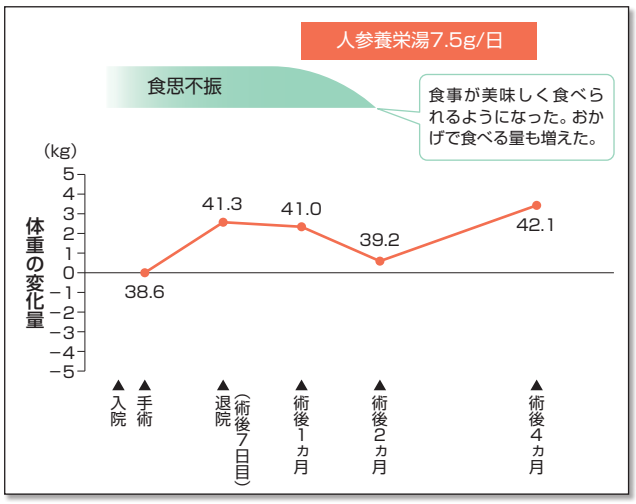
呼吸機能検査：VC 1.92L、%VC 68.3、FEV1.0 1.64、FEV1.0% 86.3

【治療経過】 周術期合併症なく経過し、右下葉肺癌pStage1A1で術後治療なく外来経過観察の方針となった。術前には食思不振、るい痩を認めたが、人参養栄湯7.5g/日の投与後は食欲増進があり、投与3ヵ月後の体重は増加傾向（BMI 15.7→17.3）である。術後12ヵ月現在、無再発で経過しており、お元気に外来通院中である。人参養栄湯による有害事象は認めなかった。

症例2　75歳 女性（図2）

【現病歴】 検診で右上葉結節を指摘され、前医で経過観察となっていた。左大腿骨頸部骨折で当院入院した際の画

図1　臨床経過（症例1　57歳 女性）



像検査で右上葉結節は緩徐に増大傾向にあり、原発性肺癌の疑いでロボット支援下右上葉切除術を施行した。

【既往歴】 糖尿病、高血圧、甲状腺機能低下症、腰部脊柱管狭窄症

【術前検査所見】 身長 142.0cm、体重 52.5kg、BMI 26.0

採血検査：TP 6.5g/dL、Alb 3.8g/dL

呼吸機能検査：VC 2.18L、%VC 101.5、FEV1.0 2.14、FEV1.0% 78.0

【術後検査所見(4ヵ月)】 身長 145.6cm、体重 51.2kg、BMI 24.0

採血検査：TP 6.5g/dL、Alb 3.8g/dL

呼吸機能検査：VC 2.12L、%VC 99.6、FEV1.0 1.58、FEV1.0% 76.7

【治療経過】 周術期合併症なく経過、病理診断は右下葉肺癌pStage1A2でテガフール・ウラシル配合剤(UFT)による術後内服加療の方針となった。糖尿病、バセドウ病を始めとした併存疾患があり、術前外来では易疲労性、不眠といった不定愁訴があったが、人参養栄湯7.5g/日の内服後には易疲労性、不眠は著明に改善し、UFT内服もトラブルなく進んでいる。「人参さんを飲むと元気が出ます」とお話しされており、人参養栄湯の内服を継続し、術後10ヵ月現在、無再発で経過している。人参養栄湯による有害事象は認めなかった。

症例3　81歳 男性(図3)

【現病歴】 動悸、労作時呼吸困難が徐々に出現したため近医受診された。胸部レントゲン検査にて左下肺野に巨大腫瘍を認めたため、当院紹介となった。胸部CTにて後縦隔に20cm大の脂肪肉腫を疑う陰影を認めた。また、腫瘍は食道・左下葉・心膜への浸潤が疑われた。

【既往歴】 なし

【術前検査所見】 身長 162.5cm、体重 69.1kg、BMI 26.0

採血検査：TP 6.6g/dL、Alb 3.5g/dL

呼吸機能検査：VC 1.87L、%VC 58.5、FEV1.0 1.41、FEV1.0% 78.3

【手術所見】 Clamshell approachにて後縦隔腫瘍摘出術を行った。腫瘍は巨大であり視野確保のために体外循環使用下で行い、浸潤を認めた食道外膜、左下葉、心膜については合併切除を行った。手術時間は512分、出血量は4210mLであった。

【術後検査所見(3ヵ月)】 身長 162.0cm、体重 64.5kg、BMI 24.6

採血検査：TP 6.9g/dL、Alb 3.5g/dL

呼吸機能検査：VC 1.71L、%VC 53.95、FEV1.0 1.09、FEV1.0% 78.0

【治療経過】 術後合併症はなかったが、離床に時間を要しリハビリ後の術後32日目に軽快退院となった。体重は入院時より5kg減少していた。その後、外来通院していたが、術後3ヵ月経過後も食思不振、全身倦怠感が続いていた。検査所見に異常を認めなかったため、人参養栄湯7.5g/日で内服を開始した。処方2週間後の診察時には、「家族で焼肉に行って大好きなビールも飲めるようになりました」「一時中断していた畑仕事も再開しました」とお話されており、症状が著明に改善していた。2ヵ月後の診察時には体重も術前の状態まで改善し内服終了となった。腫瘍の再発なくお元気に86歳を迎え外来通院中である。人参養栄湯による有害事象は認めなかった。

図2　臨床経過(症例2　75歳 女性)

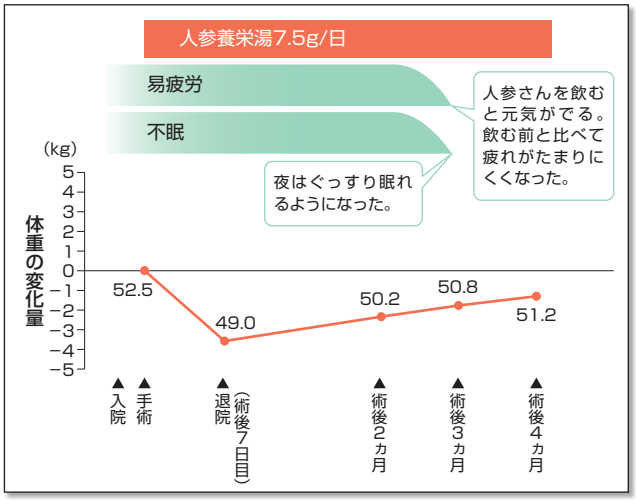
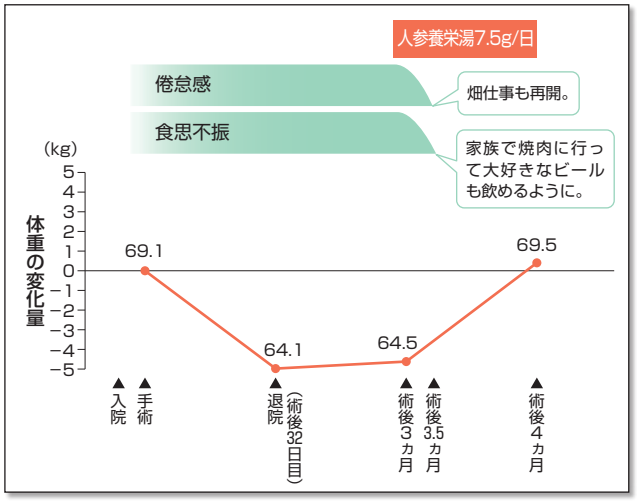


図3　臨床経過(症例3　81歳 男性)



考　察

人参養栄湯は病後・術後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振などに用いられる漢方薬である。今回、肺癌周術期においてしばしばみられる疲労倦怠や食思不振の訴えに対し人参養栄湯を投与し著効した症例を報告した。通常、肺癌術後2～3ヵ月では呼吸苦などの症状が残存し不定愁訴が継続するケースが多いが、人参養栄湯を投与したことによって早期回復の一翼を担った可能性がある。

現在当院では原発性肺癌の周術期の身体症状に対する人参養栄湯の有効性を検討するために並行群間比較試験を実施している。調査期間を16週間としているが、症例を集積する過程で人参養栄湯の内服継続を希望する人が多くおり、それらの方々から共通して聞かれるのは「人参養栄湯の内服で食事が美味しくなった」「以前より元気になって出歩くことが多くなった」ということである。今回の症例1のように術後に食事摂取量が増加し、るい痩が改善する症例を認める一方で、症例2のように併存症を抱える肺癌患者の易疲労性や不眠といった不定愁訴に著効した症例もあった。よって人参養栄湯のNPY神経・グレリンを介した食欲亢進作用[2]や加齢に伴う小腸機能低下を抑制する作用[3]、抗サルコペニア作用[4]、構成生薬である人参の抗疲労作用[5]、陳皮の抗不安作用[6]、遠志の抗うつ作用[7]が、周術期のみならずその後の生活にも非常に有用である可能性がある。現在のところ、長期の内服による有害事象は認めておらず長期内服症例に関しては追って報告したい。

〔参考文献〕

1) 石坂勇人 ほか: 肺がん切除術前後のSF-36による健康関連QOLと6分間歩行試験の関連. 理学療法科学 31: 559-564, 2016
2) Goswami C, Dezaki K, Wang L, 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) 唐方 ほか: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用－六君子湯, 補中益気湯, 人参養栄湯, 半夏瀉心湯エキス剤の作用－. 日東医誌 48: 7-15, 1997
4) Ohsawa M et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. Front Pharm doi: 10.3389/fpar. 2018. 01400
5) 藤田日奈 ほか: 人参の抗うつ作用および疲労に対する効果. phil漢方 65: 24-27, 2017
6) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用－抗不安作用に関して－. phil漢方 46: 26-28, 2014
7) Yuan Hu, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J Pharm Pharmacol 63: 869-874, 2011

吸入ステロイド薬による嗄声に対して半夏厚朴湯が奏効した2症例

埼玉医科大学総合医療センター 呼吸器内科（埼玉県） 森山 岳

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患（COPD）に対して吸入ステロイド薬が使用されるが、その副作用の中で最も多いのが嗄声である。吸入ステロイド薬の中止または薬剤変更などで改善する場合もあるが、長期に残存し患者のQOLを妨げる要因となりうる。そこで吸入ステロイド薬による嗄声に対して半夏厚朴湯を使用したところ奏効した2症例を経験した。

本稿では各症例を供覧し、吸入ステロイド薬による嗄声に対する半夏厚朴湯の効果を考察する。

Keywords 嗄声、吸入ステロイド薬、半夏厚朴湯

はじめに

吸入ステロイド薬は気管支喘息の治療に大きく寄与し、近年はCOPD治療にも用いられている。しかしながら、嗄声、口腔カンジダ症などの局所的副作用の問題があり[1]、中でも嗄声は最も発現頻度が高く[2]、その程度によっては日常生活の質（QOL）に大きく支障をきたす場合もある[3]。吸入ステロイド薬による嗄声に対しては、吸入ステロイド薬の中止または薬剤変更などで改善する場合もあるが、長期に残存し患者のQOLを妨げる要因となりうる。今回、吸入ステロイド薬による嗄声に対して半夏厚朴湯が奏効した2症例を経験したので報告する。

症例1　76歳 女性

【主　訴】 嗄声

【既往歴】 気管支喘息、逆流性食道炎、好酸球性中耳炎

【アレルギー歴】 花粉症なし、ペットなし

【喫煙歴】 なし

【現病歴】 X－10年前より気管支喘息に対してフルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩・ドライパウダー吸入 1回1吸入 1日2回、プランルカスト水和物112.5mg 4錠 分2：食後 内服にて治療。X－7年前より嗄声が出現し、フルチカゾンプロピオン酸エステル/サルメテロールキシナホ酸塩・エアゾール吸入 1回2吸入 1日2回、その後ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物 1回2吸入 1日2回へ変更。X年嗄声は落ち着いていたが、喘息症状が増悪したため、モメタゾンフランカルボン酸エステル/インダカテロール酢酸塩/グリコピロニウム臭化物 高用量吸入 1回1吸入 1日1回へ変更。その後喘息症状は改善したものの、喉のいがらっぽさに加え、嗄声が再度出現した。

【現　症】 151cm、42kg。

胸部X線写真 両側肺野に異常影は認めない。心拡大なし。

【処　方】 クラシエ半夏厚朴湯エキス細粒3.0g/包 2包 分2：食前

【経　過】 2ヵ月後、喉のいがらっぽさは改善し、それに伴い嗄声も消失。喘息のコントロールを考えるとモメタゾンフランカルボン酸エステル/インダカテロール酢酸塩/グリコピロニウム臭化物 高用量吸入 1回1吸入 1日1回の継続が必要であるため、クラシエ半夏厚朴湯エキス細粒3.0g/包 2包 分2：食前 内服を継続し、嗄声、喘息症状ともに良好にコントロールされている。

症例2　72歳 男性

【主　訴】 嗄声、喉と胸の違和感（イガイガ感）

【既往歴】 悪性リンパ腫（寛解）、高血圧

【アレルギー歴】 造影剤、花粉症あり、ペットなし

【喫煙歴】 なし

【現病歴】 X－2年より気管支喘息の診断にてブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物 1回2吸入 1日2回、モンテルカストナトリウム錠10mg 1錠 分1：就寝前 内服。X年嗄声とともに喉と胸の違和感が出現。

【現　症】 167cm、68kg。

胸部X線写真 両側肺野に異常影は認めない。心拡大なし。

【処　方】 クラシエ半夏厚朴湯エキス細粒3.0g/包 2包 分2：食前

【経　過】 1ヵ月後より喉と胸の違和感がまず改善し、2ヵ月後に嗄声も消失した。

ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩水和物 1回2吸入 1日2回の継続必要があるため、その後もクラシエ半夏厚朴湯エキス細粒3.0g/包 2包 分2：食前 内服継続にて嗄声の再発は認めていない。

なお、2症例とも半夏厚朴湯に起因すると考えられる副作用は認められていない。

考　察

吸入ステロイド薬による嗄声は副作用の一つであり、その発現頻度は他の副作用よりも高い傾向にある[2]。吸入ステロイド薬による嗄声の主な原因はステロイド筋症[4]であり、まれに免疫抑制作用による口腔カンジダ症から引き起こすこともある[5]。ステロイド筋症とは、喉頭にステロイドが付着することで喉頭筋の障害が生じ、その結果筋力が低下し発声時に声帯を閉じる方向にうまく動かせなくなる病態のことである。したがって、ステロイドの喉頭への付着率が嗄声発現に大きく関係すると考えられる。そのため、吸入ステロイド薬にて嗄声が出現した場合は中止や、薬剤の変更で改善する場合もある。これは吸入器具（デバイス）やステロイド成分の違いにより嗄声発現頻度の違いがあるためである。また、吸入ステロイド薬吸入後のうがいが推奨されているが、うがいは口腔カンジダ症を抑制することはできるが、嗄声発現には寄与しないと報告されている[6]。これは吸入ステロイド薬を吸入すると薬物が喉頭より奥まで届いて付着するため、うがいでは付着した薬剤を十分に取り除くことは不可能であるためとされている[3]。

1例目の症例では吸入ステロイド薬フルチカゾンにて嗄声が出現したため、比較的嗄声の出現が少ないブデソニドへ変更することで改善を認めた。しかし、喘息症状が増悪してしまい、こちらも比較的嗄声の出現が少ないモメタゾン高用量へ変更したが、再度嗄声が出現してしまった。これ以上のデバイスの変更は難しく、半夏厚朴湯を使用したところ奏効した。

2例目の症例では、吸入ステロイド薬として比較的嗄声の少ないブデソニドを使用していたにもかかわらず嗄声が出現してしまった。喘息治療の継続が必要な状況のため、半夏厚朴湯を使用したところ奏効した。

半夏厚朴湯は半夏、厚朴、蘇葉、生姜、茯苓の5種類の生薬から調合される。効能としては、気うつを改善し、鎮咳、鎮嘔吐の作用があるとされる。気うつとは、「気」が咽喉部に停滞しているとする漢方医学的病態である。半夏厚朴湯を代表とする順気剤（気をめぐらせる薬）、すなわち精神を安定させる薬は、その治療薬とされている。咽喉違和感については、普段からの自覚だけでなく、発作時の息苦しさが胸部よりも咽喉部に強い場合、発作に対する不安を咽喉部で覚える場合（気うつ）も含める[7]とされている。また、痰が絡むというより喉が詰まる感じがする（実際には痰はなく、耳鼻科的にも異常がない）場合に半夏厚朴湯が効果的であるとされている[8]。このように半夏厚朴湯は咽頭・食道の異物感の除去や嚥下反射障害の改善に経験的に用いられてきた。薬理学的には、嚥下反射や唾液分泌の調節因子の一つである神経ペプチドレベルの局所的な変化を引き起こすと考えられている。Naito Tらの報告によると半夏厚朴湯がヒト血漿・唾液中のサブスタンスPやソマトスタチンなど神経ペプチド濃度を上昇させ、神経ペプチド作動性神経を局所的に刺激することにより、嗄声、咽頭・食道の異物感、嚥下反射障害を改善させることが示唆されている[9]。

今回、吸入ステロイド薬による嗄声に対して半夏厚朴湯が奏効した2症例を経験した。吸入ステロイド薬による嗄声は吸入ステロイド薬の中止または薬剤変更などで改善する場合もあるが、喘息やCOPD治療のためにどうしても中止または薬剤変更ができない場合もある。そういった場合に半夏厚朴湯が治療に寄与できる可能性が示唆された。

〔参考文献〕

1) Roland NJ, et al.: The local side effects of inhaled corticosteroids: current understanding and review of the literature. Chest 126: 213-219, 2004
2) Wang PH, et al.: Hoarseness in asthmatic patients: the side effect of inhaled steroid or not?. J Asthma 44: 823-826, 2007
3) 宮川武彦 ほか: 吸入ステロイド薬使用患者の嗄声に対する意識調査. アレルギー・免疫 16: 1980-1986, 2009
4) Ozbilen Acar G, et al.: Evaluation of laryngeal findings in users of inhaled steroids. Eur Arch Otorhinolaryngol 267: 917-923, 2010
5) 宮川武彦: 吸入ステロイドによる嗄声. アレルギーの臨床 26: 871-875, 2006
6) 岡田 章 ほか: 吸入ステロイド薬の副作用である嗄声発現の要因解析. 医療薬学 40: 716-725, 2014
7) 伊藤 隆: 喘息治療と漢方医学. 日気食会報 60: 417-423, 2009
8) 巽浩一郎: 気道系領域における漢方医学. 日気食会報 60: 393-400, 2009
9) Naito T, et al.: Effects of Hange-koboku-to (Banxia-houpo-tang) on neuropeptide levels in human plasma and saliva. Biol Pharm Bull 26: 1609-1613, 2003

COVID-19罹患後に生じた症状に柴朴湯が有効だった3例

コスギコモンズクリニック（神奈川県）　高木　誠

COVID-19に罹患したあとに症状が遷延する、いわゆるLong-COVIDという病態が知られているが、その症状の一つに呼吸困難がある。臨床所見、検査所見では異常がない場合はマネジメントに苦慮することもある。特異的治療のないLong-COVIDによる呼吸困難に対して柴朴湯を使用して有効だった症例を提示し、考察する。

Keywords　Long-COVID、呼吸困難、柴朴湯

はじめに

COVID-19罹患後に呼吸困難感が持続する症例があり、検査をするも器質的異常がないことを経験する。そのような場合に柴朴湯を投与して効果があった症例を経験をしたため報告する。

症例1　26歳 男性

既往歴は特記事項なし。喫煙歴なし。常用薬なし。

1ヵ月半前にCOVID-19に罹患。その後から呼吸困難、胸部不快感を自覚。症状は全くないときもあるが、発作的に症状が出現する。夜間に増悪する傾向がある。しばらく様子を見たが改善しないため、当院を受診。SpO_2 97%。胸部聴診では異常なし。FeNO 11ppb。肺機能検査ではFEV1.0%-G 81.16%。胸部レントゲンは異常なし。気管支喘息の可能性を考え、中用量のビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入剤を1週間吸入してもらったが症状は改善しなかった。血液検査では貧血、肝機能障害、腎機能障害、甲状腺機能異常はなし。クラシエ柴朴湯エキス細粒7.5g分2を2週間内服してもらったところ、効果を実感し、症状は半分以下に改善した。さらに2週間内服したが、同症状での再受診はない。

症例2　54歳 女性

既往歴は幽門狭窄症、虫垂炎、下肢静脈瘤がある。喫煙歴なし。骨粗鬆症治療薬内服中。

1ヵ月前にCOVID-19罹患。咳や発熱は1週間ほどで治まったが、呼吸困難が持続しているため受診。症状は持続してあり、夕方、疲労感があると悪化する。症状が改善する見込みがあるのか不安になる。風邪を引くと気管支喘息になると自覚しているが、いままで気管支喘息の診断は受けていない。SpO_2 99%。胸部聴診は異常なし。FeNO 17ppb。胸部レントゲンは異常所見なし。肺機能検査ではFEV1.0%-G 82.87%。血液検査では貧血、肝機能障害、腎機能障害、甲状腺機能異常はなし。症状は気管支喘息とは異なると判断。ほかに器質的異常はなかった。クラシエ柴朴湯エキス細粒7.5g分2を1週間内服してもらったところ症状は軽快したため、さらに2週間柴朴湯を内服していただき、症状の再燃はない。

症例3　59歳 女性

8年前に気管支喘息と診断された。フルチカゾンプロピオン酸エステル・ホルモテロールフマル酸塩水和物吸入剤でコントロールされていた。4ヵ月前に当院近くへ引っ越され、当院受診。FeNO 29ppb、肺機能はFEV1.0%-G 72.42%、V50/V25 4.48と末梢気道障害が示唆された。吸入はアドヒアランス向上のためビランテロールトリフェニル酢酸塩・フルチカゾンフランカルボン酸エステル吸入剤を選択。初診1ヵ月後に、COVID-19罹患。軽症であり、対症療法を行ったところ咳は治まったものの、喉に痰が絡む、嗄声といった症状が残存した。喘息のコントロール状況を客観的に評価するスケールであるACTスコア（**図**）は17点。COVID-19罹患2ヵ月後から次第に喉の違和感が増悪して、呼吸困難を感じるようになった。喉に異物が詰まったような感覚であった。聴診では異常なし。クラシエ柴朴湯エキス細粒7.5g分2を1ヵ月内服されたところ、症状は改善し、柴朴湯を内服すると楽になると感じた。ACTスコアは25点に改善した。

今回報告した3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。

図　ACTスコア[1)]

質問1 この4週間に、喘息のせいで職場や家庭で思うように仕事がはかどらなかったことは時間的にどの程度ありましたか？

いつも　1点	かなり　2点	いくぶん　3点	少し　4点	全くない　5点

質問2 この4週間に、どのくらい息切れがしましたか？

1日に2回以上　1点	1日に1回　2点	1週間に3〜6回　3点	1週間に1、2回　4点	全くない　5点

質問3 この4週間に、喘息の症状（ゼイゼイする、咳、息切れ、胸が苦しい・痛い）のせいで夜中に目が覚めたり、いつもより朝早く目が覚めてしまうことがどのくらいありましたか？

1週間に4回以上　1点	1週間に2、3回　2点	1週間に1回　3点	1、2回　4点	全くない　5点

質問4 この4週間に、発作止めの吸入薬（サルブタモールなど）をどのくらい使いましたか？

1日に3回以上　1点	1日に1、2回　2点	1週間に数回　3点	1週間に1回以下　4点	全くない　5点

質問5 この4週間に、自分自身の喘息をどの程度コントロールできたと思いますか？

全くできなかった　1点	あまりできなかった　2点	まあまあできた　3点	十分できた　4点	完全にできた　5点

合計

点数：25点（満点）

好調です。このまま続けましょう！
あなたの喘息は完全な状態（トータルコントロール）です。全く症状がなく、喘息による日常生活への支障も全くありません。この調子で治療を続けましょう。もしこの状態に変化があるようならば、担当医師にご相談ください。

点数：20点から24点

順調です。あと一息
あなたの喘息は良好な状態（ウェルコントロール）ですが、完全な状態（トータルコントロール）ではありません。担当医師のアドバイスにより治療を継続し、トータルコントロールを目指しましょう。

点数：20点未満

まだまだです。もっとよくなります
あなたの喘息は、コントロールされていない状態です。あなたの喘息状態を改善するために、担当医師と治療方法をよく相談しましょう。

考　察

今回COVID-19罹患後に呼吸困難の症状が持続した患者に柴朴湯を投与した結果、症状が改善した症例を経験した。中等症以上のCOVID-19では、肺の線維化や、肺胞の虚脱などの直接的肺障害が原因となり、呼吸困難を生じると考えられているが[2)]、本症例のように軽症の患者でも罹患後症状として呼吸困難を訴えることもしばしば経験する。COVID-19でも診断は他の疾患と変わることはなく、問診、身体所見、胸部レントゲンやCTなどの画像診断、肺機能検査などを行って、原因を特定する[3)]。しかし、異常所見がないものの呼吸困難がある場合もあり、治療方針に迷うこともある[4)]。

柴朴湯は気管支喘息によく用いられる漢方薬である。抗炎症作用が期待できる柴胡剤の小柴胡湯と、気欝による咽頭異物感などの症状を改善させる半夏厚朴湯の合方である。提示した症例のように、器質的疾患を除外した上でも呼吸困難がある場合は、COVID-19に対する漠然とした恐怖感が症状を引き起こしている可能性もあり、不安を改善させる半夏厚朴湯の成分が有効だったのかもしれない。COVID-19罹患後症状にはウイルス感染後の免疫調整不全による全身性炎症の遷延があると考えられ[5)]、柴胡剤を併用する意義がある。

COVID-19後に遷延する呼吸困難に対しては、器質的疾患の慎重な除外を行っても異常所見がない場合に柴朴湯を試し、有効だった症例を経験した。特に喉や胸のつかえ感がある呼吸困難の場合は試してみる価値はあると考える。

〔参考文献〕
1) Quality Metric Incorporated, 2002. 喘息コントロールテスト（ACT）
2) 一般社団法人日本呼吸器学会HP COVID-19 FAQ広場 Q58
3) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第2.0版
4) CDC Long COVID or Post-COVID Conditions Dec. 16, 2022
5) 厚生労働省 新型コロナウイルス感染症 診療の手引き 第9.0版

千葉大学医学部附属病院における過去5年間のクラシエ漢方エキス製剤処方状況

千葉大学医学部附属病院 和漢診療科（千葉県）
龍　興一、大橋 範之、八木 明男、島田 博文、平崎 能郎、並木 隆雄

西洋医学が主流となっている現代の医療においても、漢方薬は西洋医にとって治療の選択肢の一つとして位置づけられている。そこで、過去5年間の当院においての他科を含めた処方状況を調査した結果に基づき、漢方薬の使用実態について考察し、さらに過去3年間の紹介患者で印象の強かった2症例を供覧する。

Keywords　漢方薬の使用実態、クラシエ漢方製剤、八味丸M

緒　言

明治期以降、本邦において漢方医学は医学の本流から外され、大多数の医師からは一種の代替医療あるいは民間療法の類と認識されていた。しかし近年、医学部の教育課程に漢方医学が採用されたことなどで漢方薬に理解のある西洋医が増加している。その証左の一つとして、当院における当科への紹介件数が挙げられる。過去3年間、他科から当科への紹介件数は100件前後で推移している。その中で印象の強かった2例を紹介する。

症例1

52歳　男性　脳神経内科より紹介

【現病歴】 X－10年頃からめまいを自覚していた。X－2年に意識消失あり転倒。

その後精査の一環として当院脳神経内科を受診し回転性めまいと診断され、ジフェンヒドラミンサリチル酸塩・ジプロフィリン配合剤を内服しやや改善した。しかしながら大きな効果は得られず、めまいの頻度は依然として多かったため、漢方治療目的にX年2月当科紹介となった。

【漢方医学的所見】

脈：浮沈中間　やや虚　やや渋

舌：紅舌　白黄苔　歯痕　舌裏静脈怒張軽度

腹：腹力3－　両側腹直筋攣急　小腹不仁　振水音

【経過（図1）】 歯痕・振水音から水滞と考えクラシエ五苓散料エキス細粒6g（分2）を開始。頓用でなくあえて分服で併用することによりジフェンヒドラミンサリチル酸塩・ジプロフィリン配合剤の有効性が上がり、めまいの頻度自体も減少した。途中耳鳴が出現しウチダの八味丸M40丸（分2）を併用することで改善せしめた。以前は台風の時などはかなり辛かったとのことであったが漢方治療開始してからは大過なく経過した。

症例2

67歳　男性　消化器内科より紹介

【現病歴】 X－1年、黄疸・肝機能障害にて近医受診。検査の結果膵癌及び肝転移・骨転移と診断され当院消化器内科紹介受診。当院にて集学的治療施行されていた。元々腰痛を患っていたが、度重なる入院安静により増悪したため腰痛に対する漢方治療目的にX年6月当科紹介受診となった。

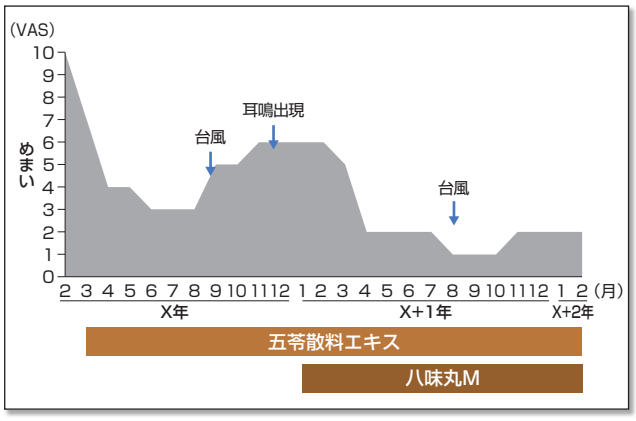
【漢方医学的所見】

脈：やや浮　やや実　弦　不渋不滑

舌：紅舌　歯痕軽度　黄白苔　舌裏静脈怒張軽度

腹：腹力4　腹直筋攣急　心下痞鞕　胸脇苦満　鼓音　小腹不仁

図1　症例1 経過



【経過(図2)】 所見は陽実証のようであるが、原疾患が進行癌であることから実際には陰病期と考えた。小腹不仁と毎晩3回の夜間尿から腎虚と考え、腎虚を目標にウチダの八味丸M60丸(分3)を開始した。その後腰痛と嘔気を主訴に当院消化器内科入院。入院に伴い一時休薬していたが、本人は改善を自覚されていたようで漢方継続の意志あり、退院後全身状態の改善目的にクラシエ十全大補湯エキス細粒7.5g(分2)に転方した。その後クラシエ六君子湯エキス細粒6g(分2)を併用し消化器内科外来で腹水穿刺を繰り返しつつも小康状態を保ち11月に予定していた家族の慶事に独歩で参加できた。X年12月、永眠された。

症例2においては原疾患の進行に伴いマスクされた可能性は否めないが、2症例ともに明らかに漢方によると推測される有害事象はみられなかった。

近年の西洋医の漢方に対する高い理解を示すもう一つの証左として、処方件数が挙げられる。当院における他科のクラシエ漢方エキス製剤の処方件数の合計は2017年度に約960件であったが2021年度には約1,760件と約1.8倍以上に増加しており、5年間の累計では6,511件と、当科の5,352件を上回る(**図3**)。

本稿の目的は過去5年間の当院における診療科別の処方件数やその処方内容を明らかにし、他科における漢方薬処方傾向の把握を試みるものである。

手　法

千葉大学医学部附属病院にて、2017年4月から2021年3月までの60ヵ月間および12ヵ月ごとの全科でのウチダの八味丸Mを含むクラシエ漢方エキス製剤の処方件数を診療科別・方剤別に抽出した。

結　果

診療科別の処方件数では当科に次いで小児科が最も多く、脳神経外科、消化器外科、精神科、麻酔科、小児外科と続いた(**図3、4**)。

方剤別に処方件数を見ると五苓散料が最も多く、次いで僅差で六君子湯、以下八味丸M、補中益気湯、葛根湯、十全大補湯と続いた。しかしながら処方数の実数を見ると八味丸Mが最も多く、次いで五苓散料、補中益気湯、六君子湯の順であった(**図5：次頁参照**)。

五苓散料の処方件数は当科と脳神経外科がほぼ同数で、小児科・精神科・麻酔科が続いた。六君子湯は小児科の処方が全体の4割近くを占め、消化器外科・小児外科・救急科と続いた(**図6：次頁参照**)。八味丸Mの処方件数は9割以上が当科によるものであった。

当科処方の内訳は八味丸Mが約3割で最も多く、補中益気湯・五苓散料が続いた(**図7：次頁参照**)。

小児科での処方は約8割が六君子湯で五苓散料、補中益気湯と続いた。

脳神経外科での処方は五苓散料が8割近くを占め当帰四逆加呉茱萸生姜湯、防風通聖散料と続いた。

図2　症例2 経過

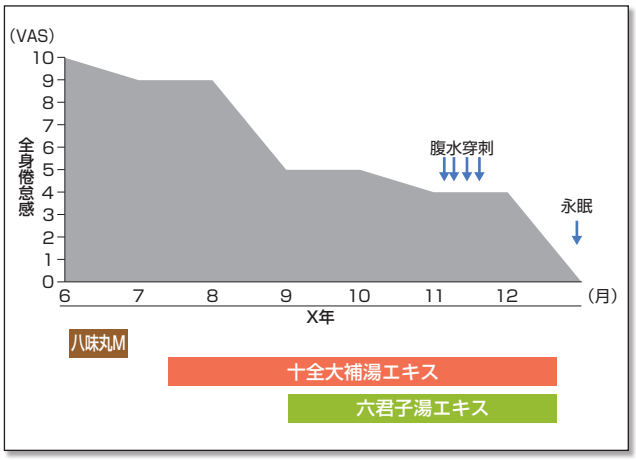


図3　千葉大学医学部附属病院における過去5年間のクラシエ漢方エキス製剤の診療科別処方件数

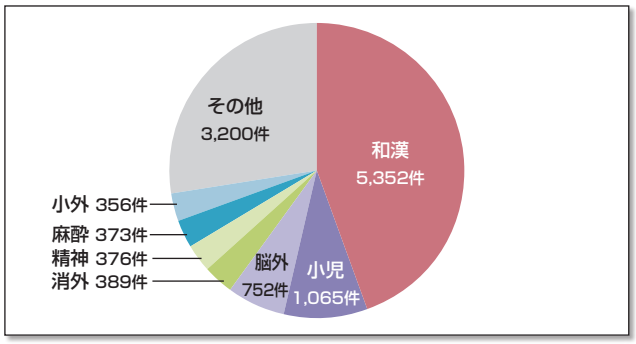
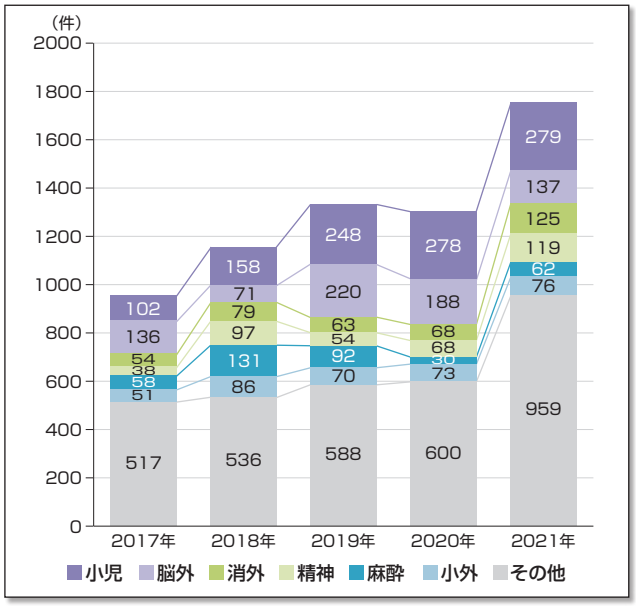


図4　各年度ごとにおける和漢診療科以外の診療科別処方件数の推移



消化器外科では六君子湯が約8割を占め、補中益気湯、五苓散料が続いた。

コロナ禍にある2020年・2021年度とコロナ禍前の2018年・2019年とを比較すると33診療科中22診療科で処方件数は増加しており、特に救急科・歯科で5倍以上の増加を示していた。

図5　過去5年間の処方件数と処方実数

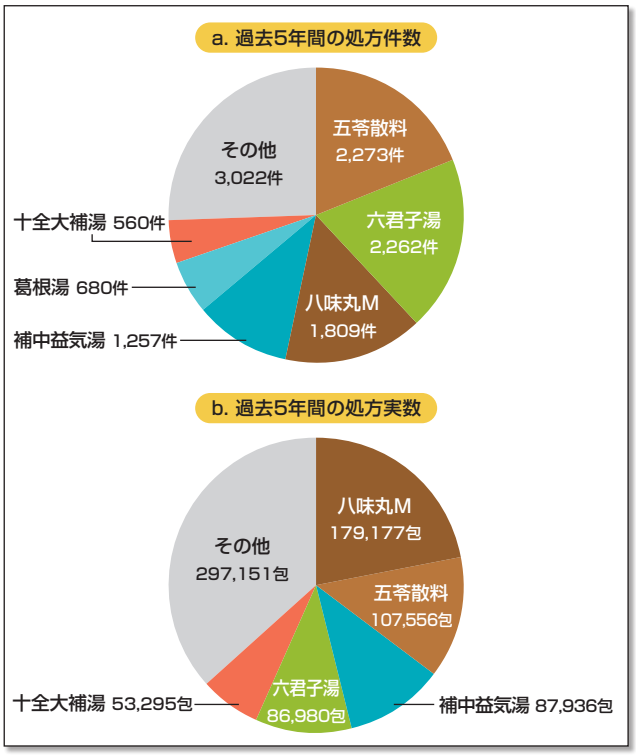
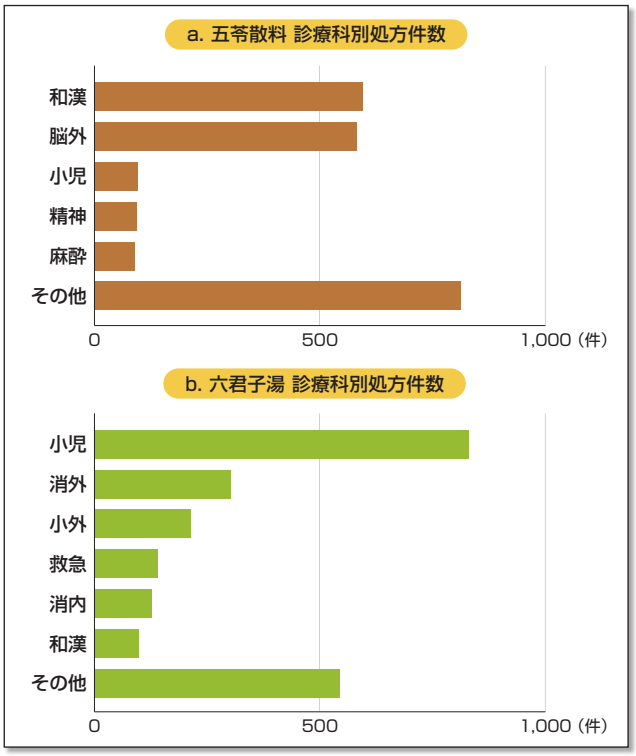


図6　五苓散料と六君子湯の診療科別処方件数



考　察

処方件数について、当科を除いて処方の多い3科はいずれも特定の方剤が約8割を占めており、一種の方剤（五苓散料ないし六君子湯）が好んで使用される傾向にあった。

処方件数もそれを反映して五苓散料と六君子湯が上位を占めている（**図5**）。

しかしながら実数で比較すると順位が入れ替わり八味丸Mが最も多く、六君子湯に至っては補中益気湯よりも少ないという結果であった。前者の要因としては八味丸Mは分服で長期間使用されるのに対し五苓散料は頓用での使用及び短期での処方が好まれていることが挙げられる。後者については、六君子湯を最も処方している小児科の処方の大部分が0.2～0.3g/kg/dayの体重換算処方であるため件数と実数の差が少ないことが挙げられる。八味丸Mは当科以外での処方件数が極端に少なく、また処方している診療科も32診療科中6科に留まっていた。

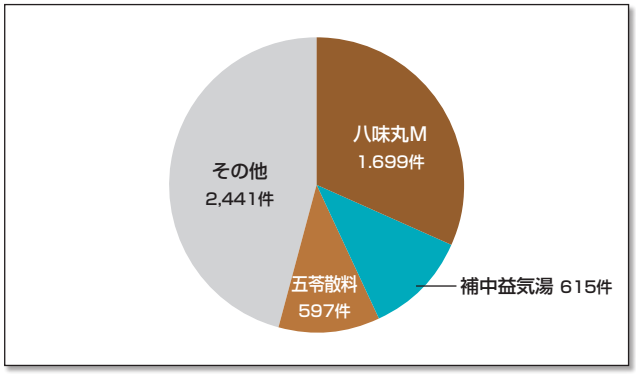
コロナ禍前後で救急科の処方数が約6倍と急激に伸びている。内訳は2/3が六君子湯で1/3が五苓散料である。六君子湯は救急では胃管逆流防止目的にセットオーダーが組まれており、集中治療の場でも漢方治療の有効性は示せていると考えている。

同様に約5倍に伸びた歯科顎口腔外科では口腔内乾燥症をのどの渇きと捉えて五苓散料、神経痛に麻杏薏甘湯が好んで使用されていた。実際、当科の次に麻杏薏甘湯を多く処方しているのは歯科顎口腔外科であった。

結　語

医学の発達した近年においてなお、漢方薬は西洋医にとっても選択肢の一つとなり得る。だからこそ、用法用量についても現代のライフスタイルにより適応した選択の幅を広げることでより漢方薬の汎用性の向上が見込めると考える。

図7　過去5年間の和漢診療科における処方件数



【文献レビュー】

持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）に対する半夏白朮天麻湯の効果

原著論文 Miwa T, Kanemaru S.: Effects of Kampo medicine hangebyakujutsutemmato on persistent postural-perceptual dizziness: A retrospective pilot study. World J Clin Cases. 2022 Jul 16;10 (20) :6811-6824. doi: 10.12998/wjcc.v10.i20.6811.

三輪　徹[1, 2, 3]、金丸 眞一[1, 2]

1）田附興風会医学研究所北野病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科（大阪府）

2）京都大学 耳鼻咽喉科・頭頸部外科（京都府）、3）大阪公立大学 耳鼻咽喉病態学（大阪府）

持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）の病態は未だ明らかにされていないが、その治療法に関しては様々な検討結果が報告されている。半夏白朮天麻湯は体から余分な水分を除去することにより、めまい、頭痛や胃腸虚弱などに対して用いられる漢方薬である。そこでわれわれは、PPPDに対する半夏白朮天麻湯の有効性について非投与例を対照群として検討したところ、投与群においてNPQスコアの有意な改善が認められた。本稿ではさらに半夏白朮天麻湯のレスポンダーを見出すことを目的に後方視的に検討を行い、その結果を踏まえてPPPD患者の治療における半夏白朮天麻湯について考察した。

Keywords 持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）、半夏白朮天麻湯、NPQ

背　景

持続性知覚性姿勢誘発めまい（PPPD）は、めまいの原因となる前庭疾患、精神疾患、内科疾患が先行し、それらが軽快したのちにも浮動感、不安定感、非回転性めまいなどの前庭症状が3ヵ月以上持続する疾患である。前庭症状は、①立位、②能動あるいは受動運動、③動くものや複雑な視覚パターンなどの視覚刺激により増悪する[1]。PPPDの診断には、症状、悪化因子、および病歴の正確な評価が重要であり、臨床検査は現在のところ有用ではない[1]。PPPDの病態は明らかではないが、姿勢制御、空間識、情動に関わる感覚処理の異常が原因である機能性疾患と考えられており、純然たる器質性あるいは精神疾患ではない。治療法については、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）およびセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（SNRI）[2, 3]、前庭リハビリテーション（VR）[3-5]、認知行動療法（CBT）[6]、電気刺激[7]が挙げられている。

半夏白朮天麻湯（HBT）は、本邦で使用されている漢方薬の一つであり、体から余分な水分を除去することにより、めまい、頭痛、および胃腸虚弱に対して使用されている[8, 9]。東洋医学においては、体内の水分のバランスが崩れることが様々な疾患の原因とされるが[10]、HBTは余分な水分の除去と消化改善を促すため12の生薬抽出物で構成される。PPPDの治療法としての可能性に関して、これまでHBTは慢性めまい症の治療法として報告されている[10, 11]。さらに、オピオイド[12]やプレガバリン[13]によるめまいの予防にHBTが有効であるという報告もある。今回われわれは、PPPDに対するHBTの有効性を調査し、HBTの効果がある可能性のあるレスポンダーを見出すことを目的に後方視的に検討を行った。

方　法

2020年1月1日から12月31日までの間に北野病院耳鼻咽喉科を受診しためまい患者のうち、(i) 20歳から100歳の症例、(ii) めまいに対する漢方薬以外の治療を3ヵ月以上施行後、NPQ（Niigata PPPD questionnaire：PPPDの3つの悪化要因を評価する12項目の質問票[14]）で27点以上であった症例、(iii) 2020年1月1日から12月31日までの間に3回以上当科を受診した症例を対象とした。

患者を、HBT（クラシエ半夏白朮天麻湯エキス細粒、7.5g/日/2回）を2ヵ月間経口投与した群（HBT群）と、投与していない群（非HBT群）に分けた。患者に対しては、抗めまい薬を含め他の薬剤の使用を制限しなかった。

すべての患者に対しては初診時に平衡機能検査（重心動揺ラバー負荷検査[15]）、フーラージュテスト（定量的足踏み試験）[16-18]、半規管機能を評価するためのCaloric試験[19]、耳石器機能を評価するための前庭誘発筋電位（VEMP）[20, 21]、自律神経機能障害に関連するODを評価するためのヘッドアップティルト（HUT）[22]、眼振検査を行った。

また、質問紙には、NPQ、DHI[23]、HADS[24]、起立性調節障害（OD）アンケート[25]、Graybiel's動揺病スコア[26]、およびピッツバーグ睡眠質問票（PSQI）[27]を用い、初診時、1ヵ月後、2ヵ月後の受診時に質問紙を記載してもらった。

統計分析には、対応のないt検定、Fisherの正確確率検定、Wilcoxonの符号順位検定、一元配置分散分析（ANOVA）post hoc Tukey検定、多変量回帰分析を用いた。p値は0.05未満を有意とした。すべての統計分析には、GraphPad Prism 8.0.0（GraphPad Software, CA, USA）を使用した。

結　果

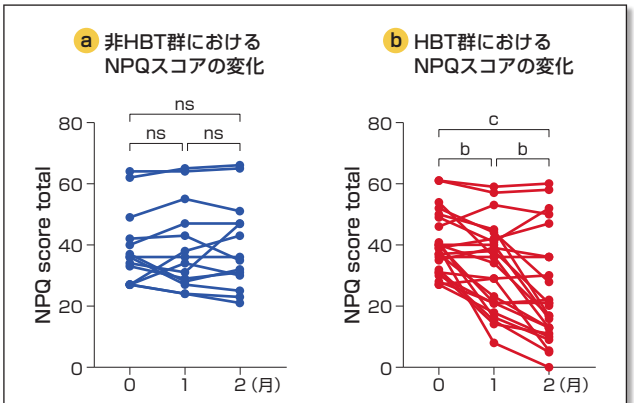
非HBT群は14名（男性3名、女性11名；63.5±15.9歳）、HBT群は24名（男性1名、女性23名；58.2±18.7歳）。性別、年齢、前庭疾患などの特徴に、2群間で有意差はなかった（**表1**）。

表1　各群の臨床的特徴

	非HBT群(n=14)	HBT群(n=24)	p値
年齢（歳±SD）	63.5±15.9	58.2±18.7	0.19[a)]
性別（男：女）	3：11	1：23	0.21[b)]
先行疾患	Meniere's disease: 12 BPPV: 2	Meniere's disease: 23 BPPV: 1	0.23[b)]

a)：対応のないt-test、b)：Fisherの正確確率検定.
HBT：半夏白朮天麻湯、SD：標準偏差、BPPV：良性発作性頭位めまい症

図　NPQスコア変化



b：p<0.01、c：p<0.001、ns：not significant.
NPQ：Niigata PPPD Questionnaire
HBT：半夏白朮天麻湯
PPPD：persistent postural-perceptual dizziness.

非HBT群では、統計的に有意なNPQの変化は観察されなかった（**図a**）が、HBT群ではNPQは統計的に有意な減少を示した（**図b**）。他の要因に対するHBTの効果を調べるために、ベースライン、1ヵ月、および2ヵ月での質問紙の結果を比較したところ、DHI、HADS、ODスコア、動揺病スコア、PSQIにおいては、2群間に統計的に有意な差は認めなかった（**表2**）。

PPPD患者の中でHBTのレスポンダーを特定するために、多変量回帰分析を実行した。重心動揺検査、半規管機能検査、自律神経機能検査、DHI、HADS、およびPSQIは、HBTの効果に関して重要な因子であることがわかった（**表3、4**）。

表2　各質問紙の変化

		非HBT群(n=14)	HBT群(n=24)	p値[a)]
DHI	ベースライン	49.6±24.6	50.8±20.1	0.44
	1ヵ月	45.7±25.8	43.0±23.0	0.37
	2ヵ月	42.7±25.0	38.8±24.3	0.32
HADS	ベースライン	15.8±8.3	15.0±7.3	0.39
	1ヵ月	15.6±7.8	13.8±8.6	0.25
	2ヵ月	15.6±8.6	13.0±9.5	0.19
ODスコア	ベースライン	6.1±2.2	7.8±5.4	0.08
	1ヵ月	5.9±2.6	5.9±2.9	0.48
	2ヵ月	5.6±3.0	5.6±2.6	0.48
動揺病スコア	ベースライン	26.0±11.0	25.8±11.2	0.47
	1ヵ月	19.3±7.6	19.9±8.4	0.41
	2ヵ月	23.3±12.4	18.1±6.9	0.08
PSQI	ベースライン	8.9±3.5	10.0±3.4	0.19
	1ヵ月	8.6±3.0	9.0±4.6	0.37
	2ヵ月	8.5±3.1	9.6±4.1	0.19

a)：Wilcoxonの符号順位検定

表3　平衡機能検査を説明因子とした多変量解析

		Estimate	SE	t value	p value
	(Intercept)	−0.18	0.31	−0.58	0.571
重心動揺検査	ACF	−0.01	0.005	−2.53	0.02[a)]
	VRF	−0.3	0.19	−1.55	0.14
	ARF	0.33	0.11	2.99	0.01[a)]
	VFCF	0.33	0.14	2.29	0.03[a)]
	AFCF	−0.09	0.04	−2.34	0.03[a)]
フーラージュテスト	FT value in closed eye	−0.03	0.02	−1.29	0.21
半規管機能、耳石器機能検査	CP(%) of caloric test	0.004	0.002	2.28	0.03[a)]
	AR(%) of cVEMP	0.005	0.003	1.46	0.16
	AR(%) of oVEMP	−0.008	0.005	−1.47	0.16
自律神経検査	OD	0.77	0.11	6.65	<0.001[b)]

a)：p<0.05、b)：p<0.001
Residual standard error =0.20(df=13; multiple R-squared=0.81; adjusted R-squared=0.67),
F-statistic=5.77(df, 10 and 13; P value=0.002, AIC=−68.7)

表4　質問紙を説明因子とした多変量解析

Variables	Estimate	SE	t value	p value
(Intercept)	1.28	0.22	5.59	0.00002[c)]
DHI-E	0.03	0.01	2.56	0.01[a)]
DHI-F	−0.02	0.01	−1.86	0.07
HADS-A	−0.05	0.01	−3.30	0.003[b)]
PSQI	−0.05	0.01	−2.80	0.01[a)]

a)：p<0.05、b)：p<0.01、c)：p<0.001
Residual standard error=0.27(df=19); multiple R-squared = 0.51; adjusted R-squared=0.41; F-statistic=5.02(df, 4 and 19); P value=0.006; AIC=−57.4

考　察

PPPDの正確な病態生理学は未だ解明されていないが、最近の研究により以下のメカニズムが明らかになっている。前庭障害が発症した後に、前庭入力よりも視覚や体性感覚を優先するように空間方向情報が処理され、そのプロセスを調節する際に高次皮質において調節不全が生じる[28, 29]。不適応な認知行動反応は、一般に、転倒恐怖症、不安障害または抑うつ障害、機能的歩行異常などの二次的な心理的および機能的病的状態を惹起する[30, 31]。したがって、PPPDの治療戦略は、戦略1：前庭疾患を含む併存疾患の治療、戦略2：姿勢の感覚的な再重み付け、戦略3：脱感作による知覚刺激（視覚・体性感覚）の耐性の増加ということになる。SSRIとSNRIはCNSのセロトニン作動性経路に作用し[32]、戦略1と2に対応する。VRは、慣らしのエクササイズとリラクゼーション技術を使用してこの過敏症を軽減することを目的とする[6]。そのため、VRは戦略2と3に対処する可能性がある。CBTは、身体的、感情的、心理社会的レベルでの自己観察を導き、不適応な認知行動サイクルから抜け出す役割を果たす[33]。したがって、CBTは戦略3に対応する。

われわれの今回の研究結果は、HBT群でNPQが有意に改善したことから以上の戦略のいずれかに対応する可能性がある。

HBTは、半夏、白朮、蒼朮、陳皮、茯苓、天麻、麦芽、黄耆、人参、沢瀉、黄柏、生姜により構成されている。HBT全体としては、ラットモデルにおける内耳障害および神経因性疼痛のラットモデルにおけるプレガバリンに起因する平衡障害[13]を軽減することが示されている。HBTの構成生薬は、めまい／吐き気に様々な薬理効果をもつことが知られている。半夏、白朮および生姜は、胃食道の迷走神経結節C線維に影響を与え、めまいが発生したときの吐き気および胃腸の不快感を緩和する[34-36]。白朮、蒼朮、茯苓および沢瀉には、利尿効果があり[37, 38]、内耳の内リンパ水腫を軽減する可能性をもつ。黄柏に含まれるBerberineは、Prostaglandinの合成に重要な役割を果たし、抗炎症作用をもたらすCyclooxygenase-2に影響を与え[39]、神経細胞の生存と抗酸化活性の大幅な増加[40]を示す。これにより、内耳損傷による神経細胞の損傷を防ぐことを可能とする。さらに、天麻、人参、白朮には抗うつ効果があり[36, 41]、PPPD症状の悪化を防ぐことができる。陳皮、白朮、人参は、海馬のサイクリックAMP応答配列結合タンパク質（CREB）/脳由来神経栄養因子（BDNF）経路を活性化し[36, 41, 42]、セロトニン作動性神経伝達（5-HT-CRF経路）に対するSSRI/SNRIの薬理学的作用[43]を示すことにより、グレリンシグナル伝達が増加し、大脳皮質と前庭核のBDNF/TrkB/CREB経路が活性化される[44]。したがって、PPPD患者では、戦略1と一致して、HBTは内耳で利尿効果を有すると仮定される。さらに、海馬、大脳皮質、および前庭核でのCREB-BDNF活性化は、SSRI/SNRIと同じ作用を示し[43]、戦略2および3と一致する。さらに、HBTによる胃食道迷走神経の活性化[45]は、視床下部の自律神経系を介して体性感覚抑制をもたらすフィードバックを生成する可能性があり[46, 47]、その結果、バランスを確立するための感覚の再重み付けと、知覚された刺激に対する耐性の増加がもたらされる（すなわち、戦略2および3）。

さらにわれわれは重回帰分析を実行し、HBT治療によく反応したPPPD患者の因子を特定した。前庭、視覚、または体性感覚因子に関連する平衡機能障害[48]、半規管麻痺、不安、および睡眠の質の低下が、HBTレスポンダーの特徴であった。特に、自律神経機能に深く関係する検査はHBT反応性の重要な因子であった。これらの結果から、PPPD患者においては、先行する前庭疾患および気分障害によって修飾された自律神経機能障害をHBTが改善させることで症候を改善させる効果がある可能性が示唆された。

結　論

本研究は、HBTがPPPDの効果的な補助療法であることを実証した研究である。HBTのいくつかの生薬は、内耳の利尿状態、脳内のCREB-BDNF経路の機能、および消化機能障害を改善し、PPPDに関与するシステムのバランスを確立するために感覚の再重み付けをもたらすという仮説を成立させる。HBTレスポンダーであるPPPD患者は、先行する前庭障害および気分障害によって修飾された自律神経機能障害を有することから、これらの特徴をもつPPPD患者へはHBTの投与を検討するべきである。

〔参考文献〕

1) Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A, Jacob R, Strupp M, Brandt T, Bronstein A. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD) : Consensus document of the committee for the classification of vestibular disorders of the barany society. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2017; 27: 191–208. [PMID: 29036855 DOI: 10.3233/VES-170622]
2) Popkirov S, Stone J, Holle-Lee D. Treatment of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and Related Disorders. Curr. Treat. Options Neurol. 2018; 20. DOI:10.1007/s11940-018-0535-0
3) Staab JP. Chronic subjective dizziness. Contin. Lifelong Learn. Neurol. 2012; 18: 1118–1141.
4) Nada EH, Ibraheem OA, Hassaan MR. Vestibular Rehabilitation Therapy Outcomes in Patients With Persistent Postural-Perceptual Dizziness. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2019; 128: 323–329. [PMID: 30607985 DOI: 10.1177/0003489418823017]
5) Yamaguchi T, Miwa T, Tamura K, Hospital K, Inoue F, Umezawa N, Maetani T, Hara Medivr Shin-Ichi M, Kitano K, Research H. Temporal virtual reality-guided, dual-task, body trunk-balance training in a sitting position improved persistent postural-perceptual dizziness: proof of concept. *J Neuroeng Rehabil* 2021; PREPRINT (. [DOI: 10.21203/RS.3.RS-801139/V1]
6) Yardley L, Barker F, Muller I, Turner D, Kirby S, Mullee M, Morris A, Little P. Clinical and cost effectiveness of booklet based vestibular rehabilitation for chronic dizziness in primary care: Single blind, parallel group, pragmatic, randomised controlled trial. *BMJ* 2012; 344. [PMID: 22674920 DOI: 10.1136/bmj.e2237]
7) Eren OE, Filippopulos F, Sönmez K, Möhwald K, Straube A, Schöberl F. Non-invasive vagus nerve stimulation significantly improves quality of life in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *J Neurol* 2018; 265: 63–69. [PMID: 29785522 DOI: 10.1007/s00415-018-8894-8]
8) Kimura T, Yamanaka N, Kuki K, Saito T, Yoda J, Hotomi M, Kawaue A, Tamaki K, Shimada J, Fujiwara K, Nishimura H, Arai H, Tamura S, Jinnin T, Yamamoto R, Samukawa T, Kunimoto M, Togawa A. Clinical effects of a Chinese herbal (Kampo) medicine, Hangebakujyutsu-tenma-to, on patients with dizziness. *Jibi to Rinsho* 1999; 45: 443–449. [DOI: 10.11334/jibi1954.45.5_443]
9) Takahashi Y, Okamura R, Ishii T. Effect of TSUMURA & Co. Hanka-hakujutsu-tenma-to (TJ-37) for vertigo. *Prog Med* 1993; 13: 1683–1684. https://jglobal.jst.go.jp/en/detail?JGLOBAL_ID=200902118404060603. Accessed 3 February 2021
10) Murakami A, Kobayashi D, Kubota T, Zukeyama N, Mukae H, Furusyo N, Kainuma M, Shimazoe T. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) of the association of the Japanese Kampo concept 'Suidoku' (fluid disturbance) and the body composition of women. *BMC Complement Altern Med* 2016; 16. [PMID: 27770788 DOI: 10.1186/s12906-016-1373-9]
11) Yamagiwa M, Inagaki M, Harada T, Ukai K, Sakakura Y, Miyoshi Y. Chinese Herbal Therapy (Kanpo) for Vertigo and Dizziness. *Pract Otorhinolaryngol (Basel)* 1983; 76: 3267–3279. [DOI: 10.5631/jibirin.76.3267]
12) Hamaguchi S, Egawa H, Ozawa H, Numata Y, Terashima T, Kimura Y, Ktajima T. Hangebyakujutsutenmato can Decrease the Adverse Effects of Opioids in Chronic Pain Patients: Two Case Reports. *Kampo Med* 2015; 66: 327–330. [DOI: 10.3937/kampomed.66.327]
13) Watanabe K, Moriyama K, Tokumine J, Yorozu T. Effect of hangebyakujutsutemmato on pregabalin-induced dizziness in a rat model of neuropathic pain. *Tradit Kampo Med* (e-pub ahead of print 2019; doi:10.1002/tkm2.1218) .
14) Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, Nonomura Y, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Takahashi K, Horii A. A Validated Questionnaire to Assess the Severity of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) : The Niigata PPPD Questionnaire (NPQ) . In: *Otology and Neurotology*. Lippincott Williams and Wilkins, 2019: E747–E752.
15) Tjernström F, Björklund M, Malmström E-M. Romberg ratio in quiet stance posturography—Test to retest reliability. *Gait Posture* 2015; 42: 27–31. [PMID: 25891528 DOI: 10.1016/j.gaitpost.2014.12.007]
16) Miwa T, Yasuda T, Sunami K, Kunihiro T, Yasuda K. The Foulage Test: Proof of Concept of a Novel Stepping Test Using a Stabilometer. *Cureus* 2022; 14. [PMID: 35676978 DOI: 10.7759/CUREUS.24763]
17) Yasuda T, Miwa T. Foulage test. protocols.io. 2021; : webpage.
18) Miwa T, Yasuda T. Dynamic Equilibrium Examination Utilizing a Six-axis Sensor during the Foulage Test. *Equilib Res* 2020; 79: 80–87. [DOI: 10.3757/jser.79.80]
19) Midorikawa C, Takahashi M, Tsujita N, Hoshikawa H. A simple cold caloric test. *Nippon Jibiinkoka Gakkai Kaiho* 1984; 87: 1111–1119. [PMID: 6520644 DOI:10.3950/jibiinkoka.87.1111]
20) Murofushi T, Kaga K. Vestibular evoked myogenic potential: its basics and clinical applications. Tokyo: Springer Japan DOI:10.1007/978-4-431-85908-6
21) Chihara Y, Iwasaki S, Ushio M, Murofushi T. Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: Another clinical test for vestibular function. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 2745–2751. [PMID: 17905655 DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.005]
22) Fedorowski A, Melander O. Syndromes of orthostatic intolerance: a hidden danger. *J Intern Med* 2013; 273: 322–335. [PMID: 23216860 DOI: 10.1111/joim.12021]
23) Masuda K, Goto F, Fujii M, Kunihiro T. Investigation of the Reliability and Validity of Dizziness Handicap Inventory (DHI) Translated into Japanese. *Equilib Res* 2004; 63: 555–563. [DOI: 10.3757/jser.63.555]
24) Hatta H, Higashi A, Yashiro H, Ozasa K, Hayashi K, Kyota K, Inokuchi H, Ikeda J, Fujita K, Watanabe Y, Kawai K. A validation of the hospital anxiety and depression scale. *Japanese J Psychosom Med* 1998; 38: 309–315. [DOI: 10.15064/jjpm.38.5_309]
25) Tanaka H, Fujita Y, Takenaka Y, Kajiwara S, Masutani S, Ishizaki Y, Matsushima R, Shiokawa H, Shiota M, Ishitani N, Kajiura M, Honda K. Japanese clinical guidelines for juvenile orthostatic dysregulation version 1. *Pediatr Int* 2009; 51: 169–179. [DOI: 10.1111/j.1442-200X.2008.02783.x]
26) Graybiel A, Wood CD, Miller EF, Cramer DB. Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp Med* 1968; 39: 453–5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5648730. Accessed 2 May 2017
27) Doi Y, Minowa M, Uchiyama M, Okawa M, Kim K, Shibui K, Kamei Y. Psychometric assessment of subjective sleep quality using the Japanese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-J) in psychiatric disordered and control subjects. *Psychiatry Res* 2000; 97: 165–172. [PMID: 11166088 DOI: 10.1016/S0165-1781 (00) 00232-8]
28) Indovina I, Riccelli R, Chiarella G, Petrolo C, Augimeri A, Giofrè L, Lacquaniti F, Staab JP, Passamonti L. Role of the insula and vestibular system in patients with chronic subjective dizziness: An fMRI study using sound-evoked vestibular stimulation. *Front Behav Neurosci* 2015; 9. [DOI: 10.3389/fnbeh.2015.00334]

29) Sohsten E, Bittar RSM, Staab JP. Posturographic profile of patients with persistent postural-perceptual dizziness on the sensory organization test. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2016; 26: 319–326. [PMID: 27392836 DOI: 10.3233/VES-160583]
30) Riccelli R, Passamonti L, Toschi N, Nigro S, Chiarella G, Petrolo C, Lacquaniti F, Staab JP, Indovina I. Altered insular and occipital responses to simulated vertical self-motion in patients with persistent postural-perceptual dizziness. *Front Neurol* 2017; 8. [DOI: 10.3389/fneur.2017.00529]
31) Lee JO, Lee ES, Kim JSJH, Lee YB, Jeong Y, Choi BS, Kim JSJH, Staab JP. Altered brain function in persistent postural perceptual dizziness: A study on resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2018; 39: 3340–3353. [PMID: 29656497 DOI: 10.1002/hbm.24080]
32) Staab JP, Rohe DE, Eggers SDZ, Shepard NT. Anxious, introverted personality traits in patients with chronic subjective dizziness. *J Psychosom Res* 2014; 76: 80–83. [PMID: 24360146 DOI: 10.1016/j.jpsychores.2013.11.008]
33) Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U, Rivano-Fischer M, Magnusson M. Treatment of phobic postural vertigo: A controlled study of cognitive-behavioral therapy and self-controlled desensitization. *J Neurol* 2006; 253: 500–506. [PMID: 16362533 DOI: 10.1007/s00415-005-0050-6]
34) Kudoh C, Arita R, Honda M, Kishi T, Komatsu Y, Asou H, Mimura M. 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* 2016; 16: 85–92. [PMID: 25918972 DOI: 10.1111/psyg.12125]
35) Huang Y, Patil MJ, Yu M, Liptak P, Undem BJ, Dong X, Wang G, Yu S. Effects of ginger constituent 6-shogaol on gastroesophageal vagal afferent C-fibers. *Neurogastroenterol Motil* 2019; 31. [PMID: 30947399 DOI: 10.1111/ nmo.13585]
36) Izumi H, Sasaki Y, Yabuki Y, Shinoda Y, Fujita N, Yomoda S, Fukunaga K. Memory Improvement by Yokukansankachimpihange and Atractylenolide III in the Olfactory Bulbectomized Mice. *Adv Alzheimer' s Dis* 2016; 05: 35–45. [DOI: 10.4236/aad.2016.52003]
37) Wang P, Song T, Shi R, He M, Wang R, Lv J, Jiang M. Triterpenoids From Alisma Species: Phytochemistry, Structure Modification, and Bioactivities. Front. Chem. 2020; 8: 363.
38) Nie A, Chao Y, Zhang X, Jia W, Zhou Z, Zhu C. Phytochemistry and Pharmacological Activities of Wolfiporia cocos (F.A. Wolf) Ryvarden & Gilb. Front. Pharmacol. 2020; 11: 1399.
39) Kuo CL, Chi CW, Liu TY. The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 2004; 203: 127-137. [PMID: 14732220 DOI: 10.1016/j.canlet. 2003.09.002]
40) Kim HJ, Hwang IK, Won MH. Vanillin, 4-hydroxybenzyl aldehyde and 4-hydroxybenzyl alcohol prevent hippocampal CA1 cell death following global ischemia. *Brain Res* 2007; 1181: 130–141. [PMID: 17945203 DOI: 10.1016/j.brainres.2007.08.066]
41) Rokot NT, Kairupan TS, Cheng KC, Runtuwene J, Kapantow NH, Amitani M, Morinaga A, Amitani H, Asakawa A, Inui A. A Role of Ginseng and Its Constituents in the Treatment of Central Nervous System Disorders. Evidence-based Complement. Altern. Med. 2016; 2016. DOI:10.1155/2016/2614742
42) Ito A, Shin N, Tsuchida T, Okubo T, Norimoto H. Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. *Molecules* 2013; 18: 10014–10023. [DOI: 10.3390/molecules180810014]
43) Peng Q, Masuda N, Jiang M, Li Q, Zhao M, Ross CA, Duan W. The antidepressant sertraline improves the phenotype, promotes neurogenesis and increases BDNF levels in the R6/2 Huntington's disease mouse model. *Exp Neurol* 2008; 210: 154–163. [PMID: 18096160 DOI: 10.1016/j.expneurol.2007.10.015]
44) Fujitsuka N, Asakawa A, Morinaga A, Amitani MS, Amitani H, Katsuura G, Sawada Y, Sudo Y, Uezono Y, Mochiki E, Sakata I, Sakai T, Hanazaki K, Yada T, Yakabi K, Sakuma E, Ueki T, Niijima A, Nakagawa K, Okubo N, Takeda H, Asaka M, Inui A. Increased ghrelin signaling prolongs survival in mouse models of human aging through activation of sirtuin1. *Mol Psychiatry* 2016; 21: 1613–1623. [PMID: 26830139 DOI: 10.1038/mp.2015.220]
45) Teratani T, Mikami Y, Nakamoto N, Suzuki T, Harada Y, Okabayashi K, Hagihara Y, Taniki N, Kohno K, Shibata S, Miyamoto K, Ishigame H, Chu PS, Sujino T, Suda W, Hattori M, Matsui M, Okada T, Okano H, Inoue M, Yada T, Kitagawa Y, Yoshimura A, Tanida M, Tsuda M, Iwasaki Y, Kanai T. The liver–brain–gut neural arc maintains the Treg cell niche in the gut. *Nature* 2020; 585: 591–596. [PMID: 32526765 DOI: 10.1038/s41586-020-2425-3]
46) Mogilevski T, Burgell R, Aziz Q, Gibson PR. Review article: the role of the autonomic nervous system in the pathogenesis and therapy of IBD. Aliment. Pharmacol. Ther. 2019; 50: 720–737.
47) Kagan R, Kainz V, Burstein R, Noseda R. Hypothalamic and basal ganglia projections to the posterior thalamus: Possible role in modulation of migraine headache and photophobia. *Neuroscience* 2013; 248: 359–368. [PMID: 23806720 DOI: 10.1016/j.neuroscience.2013.06.014]
48) Fujimoto C, Murofushi T, Chihara Y, Ushio M, Sugasawa K, Yamaguchi T, Yamasoba T, Iwasaki S. Assessment of diagnostic accuracy of foam posturography for peripheral vestibular disorders: Analysis of parameters related to visual and somatosensory dependence. *Clin Neurophysiol* 2009; 120: 1408–1414. [PMID: 19520601 DOI: 10.1016/j.clinph.2009.05.002]

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ 1

知っておきたい 人参養栄湯の基本と臨床のポイント

加島 雅之 先生　熊本赤十字病院 総合内科 部長

出典　三因極一病証方論

人参養栄湯の出典は『三因極一病証方論』(陳言 1174年)であり、「養榮湯」の名前で収載されている。一般的には『和剤局方』巻之五 治痼冷 淳祐新添方(淳祐年間(1241～1252年)の増補改訂版)とされているが、同じ組成、同じ効能の記載が三因極一病証方論にあるため、これが人参養栄湯の出典と考えられる。

効能・効果

病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、寝汗、手足の冷え、貧血

古典に見る人参養栄湯

気血双補剤の代表的方剤(図1)

人参養栄湯は「気血双補剤」の代表的な方剤の一つである。

気血双補剤は、補気薬(人参、黄耆など)・益気薬(白朮、大棗など)と補血薬(地黄、当帰、芍薬など)の組み合わせがその基本組成である。

十全大補湯も気血双補剤の代表的な方剤だが、人参養栄湯は十全大補湯から川芎を除き、五味子・遠志・陳皮の3つの生薬を加えた処方である。これにより、「心」と「肺」への効果が増強されている。さらに陳皮が加わることにより消化器症状の抑制効果も期待できることから、慢性的な呼吸器症状や意欲の低下、不安感などの症状や、食欲不振などの消化器症状の改善を目標に用いる。

人参養栄湯の来歴

『和剤局方』の条文と意訳を**図2**に示す。

全く同じ条文が「三因極一病証方論」に掲載されている。さらに、極めて近似した条文が『肘後備急方』(葛洪 310年頃)に小建中湯、八味丸の適応条文として書かれている。三因極一病証方論の著者である陳言は『肘後備急方』に書かれている小建中湯、八味丸を越える補腎の方剤として、「肺」や「大腸」にも効果を有する「養榮湯(人参養栄湯)」を作ったことが窺える。

八味丸は補腎の代表的な方剤だが、小建中湯も補腎の方剤の一つである。腎虚のある局面に「虚労」という概念があ

図1　人参養栄湯の方剤解説

【組 成】人参3 黄耆1.5 白朮4 茯苓4 陳皮2 地黄4 当帰4 芍薬2 遠志2 五味子1 桂皮2.5 甘草1
【効 能】気血双補・安神・止咳
【病 態】気血両虚・心神不寧・肺虚咳嗽
【症 状】息切れ、倦怠感、羸痩、肌につやがない、不安、咳嗽、冷え、脈細無力

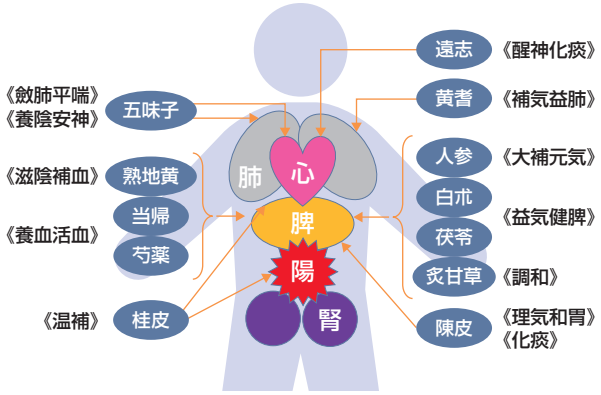


図2　人参養栄湯の条文
和剤局方　巻之五　治痼冷　淳祐新添方

積労虚損 四肢沈滞 骨肉酸疼 吸吸少気 行動喘啜 小腹拘急 腰背強痛 心虚驚悸 咽乾唇燥 飲食無味 陰陽衰弱 悲憂慘戚 多臥少起 久者積年 急者百日 漸至痩削 五臓気竭 難可振復 又治肺與大腸俱虚 咳嗽下痢 喘乏少気 嘔吐痰涎

↓

意訳:「過労の蓄積、消耗、四肢が重く、骨や肉がだるく痛み、息を吸おうとして吸いきれず、動けばすすり泣くように喘ぎ、下腹部が引きつり、腰や背がこわばり痛み、心が虚して驚きやすく動悸して、咽や唇が乾燥し、飲食物の味がせず、陰陽ともに衰弱し、悲しみや憂い、恐れが生じ、寝ていることが多く、起きていることが少ない、慢性の者は数年、急性の者は百日で、体が痩せほそり、五臓の気が枯渇して、もとに戻ることが難しい。また、肺と大腸の虚、咳嗽・下痢、あえぎと息切れ、痰や涎を吐くものを治療する。」

る。これは、進行性消耗性病態を指す概念であり、気血が消耗することで「精」が過剰に消耗されてしまい、それによって腎が虚損すると考えられている。したがって、気血を補うことによって腎の消耗を防ぐことが、腎虚の側面としての虚労に対する気血を補う方剤の働きといえる。

『千金方』(孫思邈、唐初 650年頃)の、「五労六極七傷」(虚労の別名)を治療する方剤を特集した部分(巻十九腎臓方　補腎第八)に59方剤が収載されている。第1～第6方剤が建中湯類で第2方剤が小建中湯、第36方剤が八味丸である。このことから唐代以前において小建中湯は補腎の代表方剤であったことがわかる。したがって、「養栄湯」も補腎の方剤として作られた気血双補の方剤と認識できる。

人参養栄湯の効能

『保嬰撮要』(薛鎧 1566年)に盗汗(寝汗)に関して、「自汗属陽虚(自然発汗は陽虚に属する)、盗汗属陰虚(寝汗は陰虚に属する)であり、多くは「心腎不交」により生じる、特に「血気ともに虚しているものは人参養栄湯(で治療する)」と書かれている。

心は陽気を腎に供給し、腎は陰液を心に供給するというようにお互いの精気を融通しあう関係があるが、この関係が何らかの理由で破綻する状態が「心腎不交」であり、その治療法が「心腎交通」である。そして心腎交通の方剤が人参養栄湯と理解されていた。さらに、心腎交通のためには脾胃が重要と考えられており、脾胃の不和に対しては人参養栄湯でより改善すると考えられる。

また、心腎不交が生じるとせん妄が生じやすくなる。低活動性せん妄は特に脾胃が障害されるタイプの心腎不交で現れやすいことから、人参養栄湯が効果を発揮することも期待される。

古典に見る人参養栄湯の臨床応用

医学入門(李梴 1575年)

『医学入門』では人参養栄湯を用いる局面として、気が散逸して消化機能が停滞し、それによって倦怠感、息切れなどが起こっているとき、気血がともに虚したことによって起こる熱(消耗することで熱を生じ、熱によって消耗する)のとき、血虚がひどくなることによる潮熱(夕方など決まった時間帯に悪寒せず発熱するような病態)、慢性の消耗性疾患で自汗し、それによって五臓の全てが消耗しきったときや様々な傷による出血過多のとき、過度な思い悩みすぎや心労が加わったときに心が虚してしまうが、これによって過度な精神的な動揺があるとき、などが示されている。

内科摘要(薛己 16世紀)

『内科摘要』では、消化吸収機能、呼吸機能がともに虚弱し、発熱しているときや、手足が疲れ果て、痩せ衰えて顔色が黄色く(おそらくは貧血)、息切れして食も摂れないもの、もしくは気血が虚していることによって現れる様々な症状に、“迷うことなく”使用することが強く推奨されている。

医方考(呉崑 1584年)

『医方考』では、血虚を呈したために顔色が悪くなる、物忘れをする、脱毛をするようなときに人参養栄湯を用いることができると書かれている。

医方口訣集(長沢道寿、1630年頃原著)(図3)

「人参養栄湯は気血が虚して心が衰えるものを治療する」、さらに「この方剤は十全大補湯に五味子・遠志を加えたもので、大病の後で精気が疲労し枯れ、心神が恍惚として顔色が萎縮したように白くなり、動かず寝ていることを喜ぶような状況に使う」と書かれている。つまり、大きな病気や怪我の後に生じる低活動性せん妄や体力の消耗を目標に使うことが示されている。

図3　人参養栄湯の臨床応用 －医方口訣集－

「気血虚而心室衰者主之. ～愚按此方者. 十全大補加五味子遠志也. 大病之後正気労枯. 心神恍惚面色痿白. 而喜怠喜臥者宜用之.」

巻上　人参養栄湯

↓

意訳:「気血が虚して心が衰える者を治療する。～私が考えるに、この方剤は十全大補湯に五味子、遠志を加えたものである。大病の後で正気が疲労しかれ、心神が恍惚として顔色が萎縮した白となり、動かず寝ているのを喜ぶものにこの方剤を使用するのがよい。」

医療衆方規矩(図4：次頁参照)

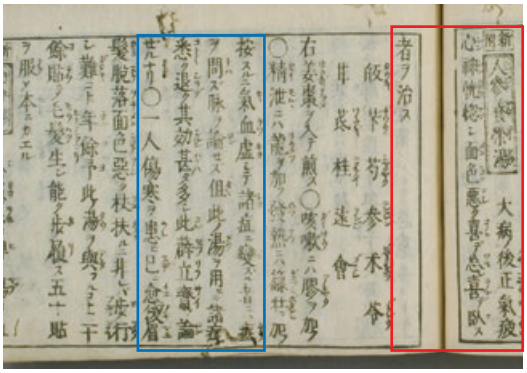
人参養栄湯「附新」(新しく収載した処方)において、「重篤な疾病の後で、精気が消耗し意識がはっきりせず、顔色が悪く忘れっぽくなり、臥床傾向にあるものを治療する」という一文が書かれている。これは、疾病後のフレイルの増悪、もしくは低活動性せん妄を思わせるような病態に有

知っておきたい人参養栄湯の基本と臨床のポイント

効であることを示唆している。さらに、「気血が消耗してしまったような状況で起こってくる様々な症状に対して、症状の種類や脈の性質など考えなくてもこの薬を使ってよい」と書かれている。

これらの記載から、人参養栄湯に対する強い信頼がおかれていたことが窺える。

図4　人参養栄湯の臨床応用 －医療衆方規矩－



重篤な疾病の後で、精気が消耗し、意識がはっきりせず、顔色が悪く、忘れっぽくなり、臥床傾向にあるものを治療する。

療治経験筆記

『療治経験筆記』(津田玄仙)では人参養栄湯の目標として、①毛髪堕落(抜け毛)、②顔色無沢(顔色に光沢がない)、③忽忽健忘(うつろで物忘れする)、④只淡不食(薄味でも食べられない)、⑤心悸不眠(動悸がして不眠)、⑥周身枯渋(体がかれたように痩せる)、⑦爪枯筋涸(爪の光沢がなく脆くなり筋の潤いがなくなる)を示している。

さらに、浅田宗伯は十全大補湯との比較において、「十全大補湯より消化機能や呼吸機能に対する効果が優れている」と述べている。

現代医療における人参養栄湯の臨床応用
－フレイル－

腎虚を背景に気血が消耗した病態にフレイルがある。さらにフレイルは社会的要素(孤独、閉じこもち)、精神的要素(うつ、認知症)が同時に絡み合う病態であり、人参養栄湯のスペクトラムと合致している。

症例提示

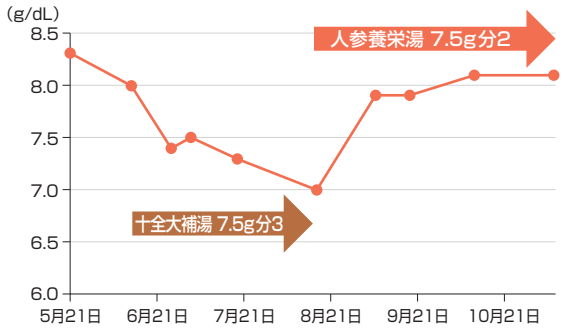
● 症例1　79歳 男性(図5)

主訴は倦怠感、息切れ、手足の冷え。数ヵ月で進行する貧血で紹介された骨髄異形成症候群(IPSS low risk)の症例である。十全大補湯で治療を開始したが無効であった。本症例は肺の基礎疾患があり、肺症状を有することから人参養栄湯に変更したところ、短期間の投与で血中ヘモグロビン値は改善した。

図5　症例1　79歳 男性

【主　訴】倦怠感、息切れ、手足の冷え
【現病歴】数ヵ月で進行する貧血で紹介。2型糖尿病、高血圧症、IgG4関連膵嚢胞性疾患の患者。骨髄異形成症候群(IPSS low risk)と診断。5q－変異はなく、漢方治療を行うこととなった。
【経　過】十全大補湯から人参養栄湯に変更したところ、短期間で血中ヘモグロビン値は改善した。

●血中ヘモグロビン値の推移



● 症例2　73歳 男性(図6)

主訴は倦怠感、抑うつ気分、体重減少。耳管開放症と診断され、加味帰脾湯の服用で耳鳴りなどの症状は改善したが、倦怠感、意欲の低下、体重減少の改善はみられなかった。人参養栄湯に変更したところ、1ヵ月後には意欲の改善、体重増加がみられ、倦怠感も改善した。

● 症例3　92歳 女性(図7)

主訴は倦怠感、意欲の減退。腎盂腎炎で入院したが退院後も倦怠感、意欲の減退、食欲不振、短期記憶の低下、入眠障害および中途覚醒が出現するようになった。気血両虚、心腎不交と考えて人参養栄湯を処方したところ、4週間後には倦怠感の改善、短期記憶障害、入眠・中途覚醒は改善した。退院後8週間後頃には、自宅の近所を散歩できるまでに元気になった。

図6　症例2　73歳 男性

【主　訴】倦怠感、抑うつ気分、体重減少
【現病歴】耳管開放症の診断を受け、体重減少（4kg/3ヵ月）もあり加味帰脾湯の処方を受けた。倦怠感、意欲の低下、体重の改善は認められなかった。

- **既往歴**：COPD、耳管開放症、閉塞性動脈硬化症
- **身長**：173cm、**体重**：52.6kg、BMI：17.57
- **1秒率**：64%
- **簡易抑うつ症状尺度（QIDS-J）**：13（中等度）

【経　過】人参養栄湯服用1ヵ月後に倦怠感、意欲（QIDS-J：1）は改善し、体重は増加した（1.5kg/月）。

図7　症例3　92歳 女性

【主　訴】倦怠感、意欲の減退
【現病歴】腎盂腎炎で入院。退院後も倦怠感、意欲の減退、食欲不振、短期記憶の記憶力低下と、入眠障害・中途覚醒を自覚した。
身長：152cm、**体重**：43kg、**BMI**：19.6
【経　過（投与開始時⇒4週間後）】
- **倦怠感（VAS）**：85/100⇒ 30/100
（Vitality Index）：3/10 ⇒ 9/10
- **3事記憶**：1問正答 ⇒ 2問正答

臨床試験成績

● フレイルに対する人参養栄湯の臨床検討[1)]

フレイル患者を対象に人参養栄湯の効果を非投与群と比較検討した報告で、24週後に人参養栄湯投与群で握力の有意な改善が認められた。

● COPDのフレイルに対する人参養栄湯の効果[2)]

フレイル状態のCOPD患者を対象に人参養栄湯の効果を非投与群と比較検討した報告で、24週後に人参養栄湯投与群で基本チェックリストの改善傾向がみられ、SNAQ（食欲）、HADS-D（抑うつ）、HADS-A（不安）の各スコアの有意な改善が認められた。

● 急性期疾患の回復期のフレイルに対する人参養栄湯の効果[3)]

急性期疾患で入院した患者を対象に退院後から人参養栄湯を投与した症例の集積研究の結果、4週間後に健康関連QOLを測定するSF-36、大腿部周囲径や握力、栄養状態の改善が認められた。

人参養栄湯の類縁処方

● 六君子湯

六君子湯は脾気虚を背景に、痰湿や胃気滞に用いる処方であり、消耗に伴う食欲不振、消化吸収機能の低下、上腹部不快感が生じる場合など、消化器症状に有効な方剤である。

● 補中益気湯

補中益気湯は肺と脾の気虚、気の上昇低下（立ちくらみ、内臓下垂など）、さらに呼吸器症状の改善に重きが置かれた方剤である。このため、息切れ・倦怠感、立ちくらみ、食欲不振・軟便などが主な治療対象となる。

● 加味帰脾湯

帰脾湯は心血虚、脾気虚に用いる方剤である。加味帰脾湯はさらに柴胡、山梔子、牡丹皮を加えることで肝の気滞や気の熱化の合併した病態に用いる方剤である。このため、病的不安感・熟眠障害、食欲不振、軟便に加えてイライラ、顔の熱感などの症状に対応する。

● 十全大補湯

十全大補湯は気・血の不足を補う、創傷治癒機転の遅延を改善するなど臓器の特異性なく症状を改善させたいときに用いる方剤である。「肺」「心」の症状も改善するには人参養栄湯を選択する。

人参養栄湯の位置づけ

人参養栄湯の位置づけは以下のとおりである。
①気血両虚、虚労（腎虚）への方剤
②消耗した精気を収斂・補充する
③養血・補陰を重点として、補気する
④他の気血双補剤と比較して心・肺に効果を持つ

参考文献
1) Sakisaka N, et al.: A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. Front Nutr. 2018 Sep 24; 5: 73. doi: 10.3389/fnut.2018.00073. eCollection 2018
2) Hirai K, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
3) Kashima M.: Case Report: Ninjin'yoeito May Improve Quality of Life After Hospitalization for Acute Illness in Patients With Frailty. Front Nutr. 2021 Apr 14;8:547512. doi: 10.3389/fnut.2021.547512. eCollection 2021.

BASIC RESEARCH

気腫性病変モデルマウスの肺気腫および肺老化に対する人参養栄湯の効果

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 下山 泰輝、千葉 殖幹、道原 成和

はじめに

慢性閉塞性肺疾患（COPD：Chronic obstructive pulmonary disease）は、たばこ煙を主とする有害物質を長期吸入曝露することで生じる肺の炎症性疾患である[1, 2]。COPDの気流閉塞は、肺胞壁の破壊などの気腫性病変と、末梢気道の狭窄などの気道病変が様々な割合で組み合わさっている[3]。気腫性病変は、喫煙による酸化ストレスや免疫細胞により産生される種々の起炎性因子を原因として、肺上皮細胞の細胞死や老化が生じ、肺の構造や機能が破綻することで生じると考えられている[4]。このため、COPDの病態進行の制御には、酸化ストレス発生の抑制や消去、炎症状態の制御が重要である。また近年COPDは、肺局所の疾患というだけでなく全身性の疾患としてもとらえられており、患者の血中ではIL-6、TNF-αなどの高レベルの炎症性物質が検出され、うつや不安症などを含め全身の様々な症状を生じることが報告されている[5, 6]。

漢方補剤の人参養栄湯（NYT）は病中、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、末梢の冷え、貧血などに効果を示し、補剤の中でも主にがんなどによる体力消耗や虚弱レベルの高い病態に使われる処方である[7]。COPDでは、呼吸器症状の悪化に伴う全身の虚弱スコアの上昇（フレイル）の改善を目標にNYTの処方が行われるケースが増えてきており、COPDのQOLスコアおよびうつ・不安症スコアの低下に対する効果が報告されている[8, 9]。また、臨床や基礎研究においては、高い抗酸化ストレス効果[10, 11]や炎症抑制効果[12, 13]も報告されている。このため本研究では、たばこ煙に曝露された肺で活性化好中球が放出するElastaseを気管内投与により直接肺に噴霧する薬剤誘発性気腫モデル、およびKlotho遺伝子の欠損により早期老化や石灰化の進行とともに気腫を呈するモデルマウスの2種類の動物を用いて、肺構造の破壊やその老化、肺局所および全身の炎症に対して、人参養栄湯の長期投与がどのような影響を与えるのか評価を行った。

試験方法と結果

試験1：NYTの持続投与がPPE誘発性COPDモデルマウスの肺構造および炎症に与える影響

［方法］ 80週齢（雄）のC57BL6/Jマウス（ジャクソンラボラトリー）を導入し、porcine pancreatic elastase（PPE, 4.0U/mouse）を気管内投与により直接肺に投与することで気腫性モデルを作製した。投与後4日目から健常群（MF固型飼料）、モデル群（MF固型飼料）、NYT1%群（人参養栄湯エキス1%含MF固型飼料）、NYT3%群（人参養栄湯エキス3%含MF固型飼料）に分け混餌投与を開始した。混餌開始後20週に解剖し、肺および血液を採取した。左肺はPFA固定後、HE染色を行い、既報の方法を使って[14]、肺胞壁の平均線形切片（MLI）を算出した。また、右肺はRNA laterにて保存し、RealTime-qPCRにてIL-6またはGAPDH mRNA（IL-6Foward:5'-AGGATACCACTCCCAACAGACCT-3', IL-6Reverse:5'-CAAGTGATCATCGTTGTTCATAC -3'、GAPDH Foward:5'-TGAAGCAGG CATCTGAGGG -3'、GAPDH Reverse:5'-CGAAGGTGGAAGAGTGGGAG -3'）を測定し、ddCt法にて解析した。血液は遠心分離により血清を採取し、ELISA（Mouse IL-6 ELISA Kit、Proteintech）によりIL-6濃度を測定した。なお、群間における有意差検定はTukey testを用いて、いずれの場合も危険率が5%未満（$p<0.05$）の場合を有意差ありと判断した。

［結果］ 肺のMLIは平均して、健常群で65.68±9.03μmであったのに対して、モデル群では129.59±15.60μmと大幅に拡大しており、NYT1%群は93.60±11.16μm、NYT3%群は76.22±11.99μmまで有意な肺胞拡大抑制が認められた（**図1A**）。また、健常群の肺IL-6 mRNA発現を1.00±0.26とすると、モデル群は1.80±0.50と発現量が増加していたのに対し、NYT1%群は1.18±0.42、NYT3%群は0.97±0.28と有意なIL-6 mRNA発現の抑制が認められた（**図1B**）。加えて、血清中のIL-6濃度は健常群で22.76±5.09pg/mLであったのに対して、モデル群では31.93±4.83pg/mLと有意に増加した。一方、NYT1%群は24.89±7.67pg/mL、NYT3%群は18.89±

2.46 pg/mLと有意に炎症を抑制した(**図1C**)。

試験2：NYTの持続投与が早期老化マウスの肺構造および炎症に与える影響

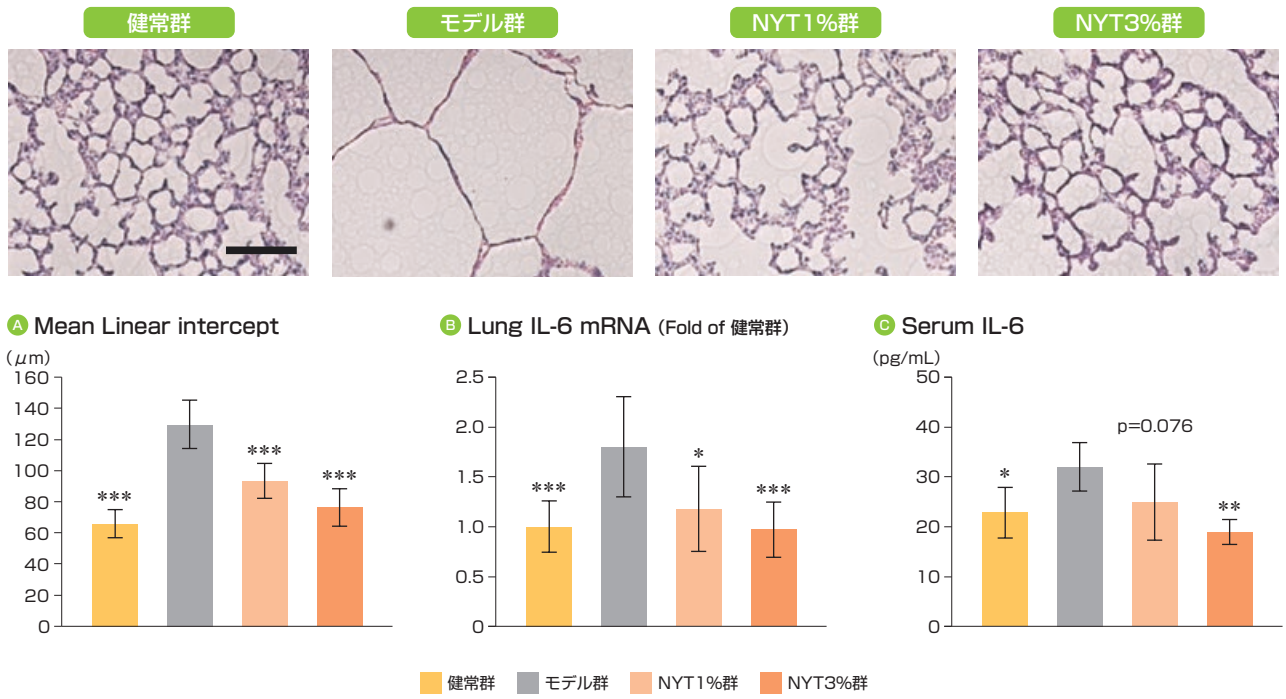
[方法] 26-28日齢(雄)のKlotho遺伝子欠損早期老化マウス(kl/kl、日本クレア)[15]を導入して、モデル群(MF固型飼料)、NYT3%群(人参養栄湯エキス3%含MF固型飼料)、NYT5%群(人参養栄湯エキス5%含MF固型飼料)に分け、翌日より混餌投与を開始した。また健常群として、同腹で生まれたKlotho遺伝子を欠損していない野生型マウス(WT)を設定し、kl/klと同じケージにて飼育を行った。混餌開始後58～60日齢にて解剖し、肺および血液を採取した。一部の肺組織は4%パラホルムアルデヒド/PBS中で固定後に、HE染色に供し、既報の方法を使って[14]、肺胞壁の平均線形切片(MLI)の算出を行った。残りの肺組織は、ゲノムDNAの抽出に供し、以前の報告[16]を参考にして、Realtime-PCRにより、相対テロメア長(出現頻度)の測定を実施した。また、血液は、抗凝血処理後に遠心分離により血漿を採取し、Protease inhibitorを加えた後、Multiplex AssaysによるIL-6濃度の測定に供した。なお、群間における有意差検定はDunnett ContrastsまたはMann-Whitney U-testを用いて、いずれの場合も危険率が5%未満($p<0.05$)の場合を有意差ありと判断した。

[結果] 肺のMLIは、健常群で平均して38.79±1.01μmであったのに対して、モデル群では肺胞の損傷が激しく、81.31±4.52μmと大幅に拡大しており、NYT3%群では一部の肺胞組織が維持されており62.06±3.83μmとモデル群に比べて有意に拡大抑制が認められた。一方で、NYT5%群は68.27±3.36μmと抑制傾向はあったが有意差は認めなかった(**図2A：次頁参照**)。

肺のテロメア配列の36B4配列に対する相対出現頻度は、健常群で2.71±0.23であったのに対して、モデル群では1.21±0.20と大幅に低下していた。一方で、NYT3%群では1.81±0.24とモデル群に比べて有意な維持が認められ、NYT5%群では1.52±0.35と傾向はあるが有意差は認めなかった(**図2B：次頁参照**)。

また、全身の炎症や加齢状態を示す血漿中のIL-6濃度は、健常群で49.55±7.77pg/mLであったのに対して、モデル群では198.01±10.19pg/mLと有意に増加した。一方、NYT3%群では122.33±18.75pg/mL、NYT5%群は106.76±16.28pg/mLとモデル群に比べて有意な抑制を認めた(**図2C：次頁参照**)。

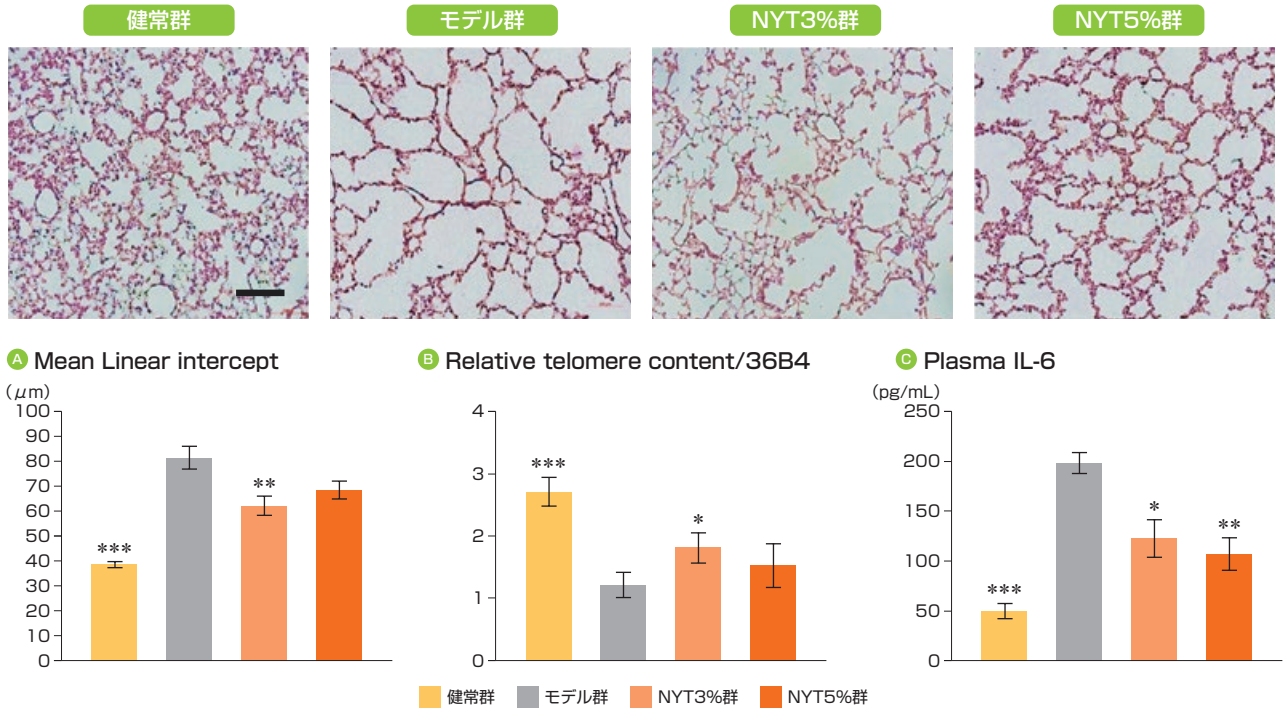
図1 人参養栄湯のPPE誘発性COPDモデルマウスの肺構造および炎症に与える影響



Mean±SD、n=4-11、scale bar indicated 100μm、*：p< 0.05、**：p< 0.01、***：p<0.001 vs. モデル群 by Tukey test

Shimoyama T., et al. Ninjin'yoeito ameliorated PPE-induced pulmonary emphysema and anxiety/depressive-like behavior in aged C57BL/6J mice. Front Pharmacol. 2022 Oct 10;13:970697. doi: 10.3389/fphar.2022.970697. CC-BY 4.0 (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

図2　人参養栄湯が早期老化マウスの肺構造および炎症に与える影響



Mean±SE、n=4-8、scale bar indicated 100μm、*：p< 0.05、**：p< 0.01、***：p<0.001 vs. モデル群
by Dunnett Contrasts（MLI & IL-6）, Mann-Whitney U-test（telomere content）
Amitani H., et al. Impact of Ninjin'yoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic（kl/kl）mice. Front Pharmacol. 2022 Oct 24;13:973897.
doi: 10.3389/fphar.2022.973897. CC-BY 4.0（https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/）.

考察とまとめ

COPDの有病率やその死亡率は世界的に高水準であり[17]、国際ガイドラインGOLD（Global Initiative on Obstructive Lung Disease）の定義よるCOPDの世界での有病率は、2019年では40代で約14%、70代では約50%と推定されており、特に高齢者の割合が高くなっている[18]。COPDは呼吸機能の低下に加え、恒常的に血中のIL-6などの炎症性因子が増加しており、肺局所だけでなく全身性の炎症が生じることが知られている[19, 20]。全身性炎症は、筋肉組織が萎縮するサルコペニアや食欲不振からの栄養障害、鉄の利用障害による貧血など併存症状のリスクを高め、生命予後の不良や身体活動性の低下などに影響を及ぼす可能性がある。したがってCOPDの治療では、呼吸器の機能障害に対する治療と並行して併存症のマネジメント（炎症のコントロールによる併存症状の治療介入）も求められる。本試験では、Elastaseによる薬剤誘発性気腫モデル、およびKlotho欠損早期老化気腫モデルの2種類の気腫性病変モデルを使用し、肺の組織構造や炎症、老化に対するNYTの効果を検討した。

試験の結果、人参養栄湯を長期投与することによって、両モデルとも気腫性病変の悪化を抑制した。PPE誘発性モデルでは投与初期から3週間後にかけて、Klotho欠損マウスでは28日齢から肺胞壁の破壊と肺胞空域拡大の両方が進行していくことが知られている[21, 22]。肺気腫は、肺胞領域において弾性線維が破壊されることにより肺胞壁の破壊が生じ、非可逆的に肺胞拡大し、ガス交換の表面積が減少し、肺の弾性収縮力の低下に起因する病気である[23, 24]。一方で、今回の試験結果からNYTを病態形成初期から投与することで、全く機序の異なる2モデルにおいて肺胞拡大の抑制が確認されたことから、NYTは肺胞構造を維持するメカニズムに直接作用している可能性も推定された。次に、全身の炎症や加齢状態に関与するメディエーターとして肺組織または血中のIL-6量を測定した。その結果、両モデルにおいて増加していたIL-6は、NYTの投与で有意に抑制されていた。本検討では、IL-6濃度は健常群に対してPPE誘発性COPDモデルで約2倍、Klotho欠損モデルで約4倍と、緩慢で持続的な炎症状態を生じていることが考えられた。ヒトにおいても高齢者の血中IL-6などの炎症性メディエーターは若年者と比較して4～6倍増加することが報告されており、加齢に伴って緩慢な全身性の炎症が持続することが報告されている[25, 26]。近年では、IL-6はSASP（細胞老化随伴分泌現象／Senescence-Associated Secretory Phenotype）の1つして知られてお

り、老化した細胞からDNA損傷応答を介して分泌されることが報告されている[27]。またCOPD患者では、末梢血や肺組織の測定から、これらの炎症反応因子が高いだけでなく、これを要因とした老化の進行を示すマーカーの上昇も早いことも報告されている[28]。したがって、NYTが気腫性病変モデルマウスの炎症を抑制したことは、肺および全身の老化を抑制した可能性も推定された。実際、本実験において早期老化の表現型を示すKlotho遺伝子欠損マウスでは、加齢とともにテロメア配列の出現頻度（テロメアの長さ）も低下していたが、NYT投与群ではその抑制が認められた。また、NYTは本試験と同じPPE誘発性COPDモデルにおいて、テロメアの短縮を引き起こす酸化ストレスや肺のアポトーシスを抑制することが報告されている[29]。

一般的に、肺胞壁の破壊と肺胞空域の拡大は、肺の組織細胞の老化の表現型として通常の加齢に伴っても生じることが報告されている[30, 31]。これを踏まえ、COPDの肺胞破壊の病態形成は老化が加速された形態の1つとしてとらえられ、NYTが老化要因を減弱したことでCOPDの気腫性病変の進行を制御していることが示唆された。

本研究においては、PPE誘発性モデルまたはKlotho欠損モデルでの気腫病態形成および全身性の炎症に対して、NYTの長期投与が効果的に病態形成を予防または改善する作用を持つ可能性を示した。

今後、COPD患者の生命予後の改善およびQOL維持への寄与が期待される。

【参考文献】

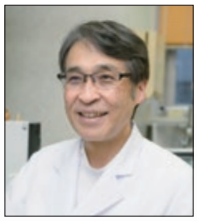
1) Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, de Marco R, Norbäck D, Raherison C, Villani S, Wjst M, Svanes K, Antó JM. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2010 Jan;65(1):14-20. doi: 10.1136/thx.2008.112136. Epub 2009 Sep 2. PMID: 19729360.
2) Postma DS, Kerkhof M, Boezen HM, Koppelman GH. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments? Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun 15;183(12):1588-94. doi: 10.1164/rccm.201011-1796PP. Epub 2011 Feb 4. PMID: 21297068.
3) Berg K, Wright JL. The Pathology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Progress in the 20th and 21st Centuries. Arch Pathol Lab Med. 2016 Dec;140(12):1423-1428. doi: 10.5858/arpa.2015-0455-RS. PMID: 27922768.
4) Mercer BA, Lemaître V, Powell CA, D'Armiento J. The Epithelial Cell in Lung Health and Emphysema Pathogenesis. Curr Respir Med Rev. 2006 May;2(2):101-142. doi: 10.2174/157339806776843085. PMID: 19662102; PMCID: PMC2721228.
5) Lu Y, Feng L, Feng L, Nyunt MS, Yap KB, Ng TP. Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. Respir Res. 2013 May 15;14(1):53. doi: 10.1186/1465-9921-14-53. PMID: 23676005; PMCID: PMC3656806.
6) Lin B, Bai L, Wang S, Lin H. The Association of Systemic Interleukin 6 and Interleukin 10 Levels with Sarcopenia in Elderly Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Int J Gen Med. 2021 Sep 18;14:5893-5902. doi: 10.2147/IJGM.S321229. PMID: 34566428; PMCID: PMC8457863.
7) Wang M, Pan W, Xu Y, Zhang J, Wan J, Jiang H. Microglia-Mediated Neuroinflammation: A Potential Target for the Treatment of Cardiovascular Diseases. J Inflamm Res. 2022 May 25;15:3083-3094. doi: 10.2147/JIR.S350109. PMID: 35642214; PMCID: PMC9148574.
8) Kuniaki H, Akihiko T, Tetsuya H, Hatsuko M, Tomoko K, Shin O, Sojiro K, Mayumi Y, Fumihiro Y, Shintaro S, Tsukasa O, Hironori S. 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. PMID: 30234120; PMCID: PMC6131554.
9) Hirai K, Homma T, Matsunaga T, Akimoto K, Yamamoto S, Suganuma H, Kashima A, Sato H, Ebato T, Miyata Y, Ohta S, Inoue H, Kusumoto S, Suzuki S, Tanaka A, Sagara H. Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. J Altern Complement Med. 2020 Aug;26(8):750-757. doi: 10.1089/acm.2020.0083. Epub 2020 Jun 17. PMID: 32551796.
10) Egashira T. (1999). Studies on pharmacological properties of ninjin-yoei-to. Report I. Free radical scavenging activity of ninjin-yoei-to. J. Trad. Med. 16, 108–115.
11) Egashira T, Takayama F, Komatsu Y. Changes of materials that scavenge 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals in plasma by per-oral administration of Kampo medicine, Ninjin-yoei-to in rats. J Pharm Pharmacol. 2003 Mar;55(3):367-71. doi: 10.1211/002235702711. PMID: 12724043.
12) Suginohara T, Kawaguchi M, Michihara S, Fujita N, Han LK, Takahashi R. Ninjin'yoeito suppressed the onset of arthritis, pain, and muscle atrophy in rheumatoid arthritis model mice. Front Pharmacol. 2022 Dec 19;13:974380. doi: 10.3389/fphar.2022.974380. PMID: 36601050; PMCID: PMC9806168.
13) Murata K, Fujita N, Takahashi R. Ninjinyoeito ameliorated cigarette smoke extract-induced apoptosis and inflammation through JNK signaling inhibition in human lung fibroblasts. BMC Complement Med Ther. 2022 Mar 31;22(1):96. doi: 10.1186/s12906-022-03574-5. PMID: 35361188; PMCID: PMC8973640.
14) Muñoz-Barrutia A, Ceresa M, Artaechevarria X, Montuenga LM, Ortiz-de-Solorzano C. Quantification of lung damage in an elastase-induced mouse model of emphysema. Int J Biomed Imaging. 2012;2012:734734. doi: 10.1155/2012/734734. Epub 2012 Nov 8. PMID: 23197972; PMCID: PMC3503307.
15) Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. Nature. 1997 Nov 6;390(6655):45-51. doi: 10.1038/36285. PMID: 9363890.
16) Callicott RJ, Womack JE. Real-time PCR assay for measurement of mouse telomeres. Comp Med. 2006 Feb;56(1):17-22. PMID: 16521855.
17) Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-(copd)
18) Adeloye D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I; NIHR RESPIRE Global Respiratory Health Unit. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. Lancet Respir Med. 2022 May;10(5):447-458. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35279265; PMCID: PMC9050565.
19) Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax. 2004 Jul;59(7):574-80. doi: 10.1136/thx.2003.019588. PMID: 15223864; PMCID: PMC1747070.
20) Su B, Liu T, Fan H, Chen F, Ding H, Wu Z, Wang H, Hou S. Inflammatory Markers and the Risk of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Apr 22;11(4):e0150586. doi: 10.1371/journal.pone.0150586. PMID: 27104349; PMCID: PMC4841528.
21) Kobayashi S, Fujinawa R, Ota F, Kobayashi S, Angata T, Ueno M, Maeno T, Kitazume S, Yoshida K, Ishii T, Gao C, Ohtsubo K, Yamaguchi Y, Betsuyaku T, Kida K, Taniguchi N. A single dose of lipopolysaccharide into mice with emphysema mimics human chronic obstructive pulmonary disease exacerbation as assessed by micro-computed tomography. Am J Respir Cell Mol Biol. 2013 Dec;49(6):971-7. doi: 10.1165/rcmb.2013-0074OC. PMID: 23822858.
22) Suga T, Kurabayashi M, Sando Y, Ohyama Y, Maeno T, Maeno Y, Aizawa H, Matsumura Y, Kuwaki T, Kuro-O M, Nabeshima Yi, Nagai R. Disruption of the klotho gene causes pulmonary emphysema in mice. Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. Am J Respir Cell Mol Biol. 2000 Jan;22(1):26-33. doi: 10.1165/ajrcmb.22.1.3554. PMID: 10615062.
23) Guest J. F. (1998). Assessing the cost of illness of emphysema. Dis. Manag. Health Outcomes 3(2), 81-88. 10.2165/00115677-199803020-00004
24) The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. Am Rev Respir Dis. 1985 Jul;132(1):182-5. doi: 10.1164/arrd.1985.132.1.182. PMID: 4014865.
25) Bruunsgaard H. The clinical impact of systemic low-level inflammation in elderly populations. With special reference to cardiovascular disease, dementia and mortality. Dan Med Bull. 2006 Aug;53(3):285-309. PMID: 17092450.
26) Maggio M, Guralnik JM, Longo DL, Ferrucci L. Interleukin-6 in aging and chronic disease: a magnificent pathway. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006 Jun;61(6):575-84. doi: 10.1093/gerona/61.6.575. PMID: 16799139; PMCID: PMC2645627.
27) Birch J, Anderson RK, Correia-Melo C, Jurk D, Hewitt G, Marques FM, Green NJ, Moisey E, Birrell MA, Belvisi MG, Black F, Taylor JJ, Fisher AJ, De Soyza A, Passos JF. DNA damage response at telomeres contributes to lung aging and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2015 Nov 15;309(10):L1124-37. doi: 10.1152/ajplung.00293.2015. Epub 2015 Sep 18. PMID: 26386121; PMCID: PMC4652155.
28) Lee J, Sandford AJ, Connett JE, Yan J, Mui T, Li Y, Daley D, Anthonisen NR, Brooks-Wilson A, Man SF, Sin DD. The relationship between telomere length and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). PLoS One. 2012;7(4):e35567. doi: 10.1371/journal.pone.0035567. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22558169; PMCID: PMC3338848.
29) Shimoyama T, Kaneda M, Yoshida S, Michihara S, Fujita N, Han LK, Takahashi R. Ninjin'yoeito ameliorated PPE-induced pulmonary emphysema and anxiety/depressive-like behavior in aged C57BL/6J mice. Front Pharmacol. 2022 Oct 10;13:970697. doi: 10.3389/fphar.2022.970697. PMID: 36299904; PMCID: PMC9589273.
30) Verbeken EK, Cauberghs M, Mertens I, Clement J, Lauweryns JM, Van de Woestijne KP. The senile lung. Comparison with normal and emphysematous lungs. 1. Structural aspects. Chest. 1992 Mar;101(3):793-9. doi: 10.1378/chest.101.3.793. PMID: 1541148.
31) Schulte H, Mühlfeld C, Brandenberger C. Age-Related Structural and Functional Changes in the Mouse Lung. Front Physiol. 2019 Dec 4;10:1466. doi: 10.3389/fphys.2019.01466. PMID: 31866873; PMCID: PMC6904284.

当院における漢方診療の実際

患者さんの全体を統合的に診療できる漢方の発展に寄与したい

富山県立中央病院 リウマチ・和漢診療科 部長 **藤永　洋** 先生

1989年　富山医科薬科大学(現 富山大学)医学部 卒業
同　　年　富山医科薬科大学附属病院 和漢診療部 医員
(1999年 同助手)
2000年　富山県立中央病院 内科和漢診療科 医長
(2008年 同部長)
2012年　富山県立中央病院 内科和漢・リウマチ科
(名称変更) 部長
2020年　富山県立中央病院 リウマチ・和漢診療科
(名称変更) 部長



「富山県内の医療水準向上に寄与する唯一の県立総合病院として、県民に良質で安全な医療を提供し、県内の医療機関等との連携を図り、地域社会に貢献する」を基本理念に掲げる富山県立中央病院は、富山県の基幹・中核病院として地域医療を支えている。

同院のリウマチ・和漢診療科は、その名が示すようにリウマチ・膠原病の診療と漢方診療を担当する診療科であり、部長の藤永洋先生はリウマチ専門医として、漢方専門医として同科の要として日々ご活躍である。

そこで、リウマチ・膠原病治療における漢方の役割、漢方の専門診療科における漢方薬の使用状況などを踏まえ、これからの医療における漢方の可能性について藤永先生にお伺いした。

(本文中の各先生のご所属等は2023年2月取材時)

公的施設として全国で4番目に開設された漢方専門の診療科

当科の歴史は、1984年に当院に開設された「内科和漢診療科」に遡ります。当時は漢方診療を標榜する医療機関はほとんどなく、当科は漢方診療を行っている公的な医療機関としては全国で4番目に開設されました。当科の礎を築かれた初代の今田屋章先生と先代の高橋宏三先生、そして後を継いだ私のいずれもが漢方専門医・リウマチ専門医として、開設以来漢方診療とリウマチ・膠原病の診療を積極的に行っている、ユニークな側面を有しています。

近年ではリウマチ・膠原病の患者さんが増加していることから、患者さんにもよりわかりやすく受診していただけるように、2020年に名称を『リウマチ・和漢診療科』に変更しました。

漢方診療は私を中心に、嶋田豊先生(富山大学医学部和漢診療学講座 教授)が非常勤医として診療を担当しています。リウマチ・膠原病の診療は私とリウマチ専門医(杉下医師)、専攻医(向井医師)、非常勤医の計4名で担当しています。

新たな治療薬の登場で様変わりしたリウマチ診療

当科はリウマチ・膠原病の専門診療科として、年間600名を超える患者さんが初診で来院されています。さらに当院は富山県内で唯一の県立病院として地域医療の要としての役割を担っていることから、地域の医療機関では治療が困難なリウマチ患者さんのご紹介も多くあります。

リウマチの治療は近年、標準治療薬であるメトトレキサート、さらには効果不十分な場合に使用する生物学的製剤やJAK阻害薬といった強力で有効な治療薬が次々に登場し、NSAIDsやステロイド薬などを駆使しながら治療をしていたころとは大きく様変わりしました。もちろん当科でもこれらの薬剤を積極的に使用しています。

一方で、リウマチでも比較的症状の軽い患者さんやリウマチが疑われる程度の患者さんには漢方薬の効果も期待できます。また、リウマチ治療に漢方薬を併用することもあります。たとえば、冷えの改善に伴って疼痛が緩和されるようなケースには当帰四逆加呉茱萸生姜湯、強い倦怠感を訴えるような患者さんには人参養栄湯、水滞を除くことで症状が改善するようなケースには防已黄耆湯などを併用しています。

リウマチに限らずその他の膠原病でも漢方薬の出番は多くあります。たとえば、線維筋痛症は身体的素因と精神的素因が複雑に絡み合った病態を呈する疾患ですが、西洋医学的な治療に漢方薬を併用することがあります。具体的には、烏頭桂枝湯や肝気の亢ぶりを抑える抑肝散、また瘀

血や水滞に伴って現れる疼痛に駆瘀血剤や利水剤を併用します。

シェーグレン症候群の患者さんには麦門冬湯や人参養栄湯、滋陰降火湯などを用いることもあります。

当科における漢方診療

このように当科はリウマチ・膠原病診療の占めるウエイトが非常に大きいですが、一方で漢方診療が主体で受診される患者さんも決して少なくありません。たとえば、西洋医学ではなかなか対処が難しい疾患や病態を抱える患者さんを、院内の他診療科や地域の医療機関からご紹介いただいています。具体的には、舌痛症、更年期障害に伴う不定愁訴、がん患者さんの補助治療、機能性ディスペプシアや過敏性腸症候群といった機能性の消化器疾患など、受診される患者さんは様々です。

また、漢方診療の希望で受診される患者さんには、更年期に差し掛かるような女性や高齢患者さんが多い傾向があります。そのため、女性の三大処方である当帰芍薬散、加味逍遙散、桂枝茯苓丸や、高齢化に伴い腎虚を呈する患者さんには八味地黄丸の処方機会も多くあります。

当科ではエキス製剤はもちろんのこと、煎じ薬も処方しています。しかも、院内には入院患者さんに煎じ薬を調剤できる体制が整っています。

漢方製剤は患者さんの飲みやすさも考慮

多くの患者さんは煎じ薬よりも服用が簡便なエキス製剤を選択されます。さらに私は、エキス製剤を選択する際、患者さんのライフスタイルやご希望に沿ったエキス製剤を選択しています。

たとえば、高齢で腎虚を呈する患者さんには八味地黄丸を処方する機会が多くありますが、八味地黄丸には細粒剤や顆粒剤といった粉薬の他に「仁丹」のような丸剤（八味丸M）もあることを患者さんに紹介しています。丸剤と粉薬の八味地黄丸料との使い方は基本的には同じですが、八味丸Mは構成生薬を粉末化しているというように、より原典に近い製剤です。しかも1丸が小さく粉末よりも飲みやすいため、高齢患者さんだけでなく若い患者さんも好まれる方が多いように思います。高齢患者さんの中には「これを飲んでいると体調が良い」といってベース薬として服用を継続されている方もいらっしゃいます。

また、リウマチや老化に伴う痛みの緩和、冷えの改善が八味丸Mだけでは効果が弱いと思われる場合は附子末を加えることもあります。服用されている患者さんには、胃もたれなどの症状が現れるような場合、用法及び用量にある食前服用に拘らずに食後での服用をお勧めしています。

患者さんの飲み忘れを防ぐために、1日2回服用製剤は非常に良いと思っていますし、スティックタイプの製剤は、

患者さんにはより服用しやすいというメリットがあります。

いずれにしても、患者さんにはきちんと服用していただくことが重要ですから、患者さんの好みをお聞きしながら、患者さんに合った製剤を選択しています。

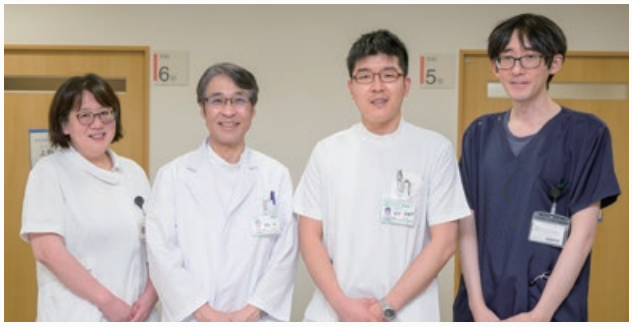
これからの医療における漢方の役割

高齢化の進展に伴い、種々の疾患を抱える患者さんが増加しています。西洋医学はそれぞれの疾患に対する治療薬を処方するというように、いわば“縦割り”の医療です。しかし、果たしてこのような医療が本当に良いのか、ということが問題視されるようになっていることも事実です。

個々の患者さんが訴える体の不調は様々ですが、それらの原因は必ずしもバラバラとは言えません。したがって、それらを統合するような考え方も必要となります。西洋医学はこれからも大きく進歩し、それに伴ってより細分化が進むと考えられます。また、西洋医学は何らかの器質的な要因がないと治療法の選択に苦慮します。その点で漢方は“心身一如”を基本に患者さんの全体を診ることが得意な医療体系であり、患者さんの全体を統合的に診療する漢方は今後ますます重要になってくると言えます。

さらに、患者さんが訴えるわずかな不調に対して適切な漢方薬を選択することで、重症化する前の先手としても使用できるという“未病”の考え方もあります。

これからの医療において、漢方はより重要な医学であると位置付けられると思います。そのような中、私は漢方の発展に微力ながらも貢献したいと考えています。



リウマチ・和漢診療科の皆さん（2023年2月取材時）
左から　関口看護師、藤永部長、杉下医師、向井医師

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：山岸政仁