

phil漢方

No. 98

特別対談

呼吸器系疾患治療における 漢方薬への期待

—人參養栄湯の可能性を中心に—

漢方臨床レポート

- 肺がん免疫化学療法における人參養栄湯の使用経験
- がん悪液質に対するアナモレリン塩酸塩と人參養栄湯の使用経験
- 胆道癌術後に人參養栄湯が奏効した2症例
- 中等症Ⅱの新型コロナウイルス感染症の後遺症に対する人參養栄湯の処方経験
- 反復するめまいを伴う片頭痛に半夏白朮天麻湯が有効であった3例
- ストレスで生じた症状に対し柴胡加竜骨牡蛎湯が有効、効果を示した4ケース

特別対談

呼吸器系疾患治療における漢方薬への期待

一人参養栄湯の可能性を中心にー … 3

神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 永野 達也

神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 呼吸器外科学分野 田中 雄悟

漢方臨床レポート

肺がん免疫化学療法における人参養栄湯の使用経験 … 10

関西労災病院 呼吸器外科 戸田 道仁

がん悪液質に対するアナモレリン塩酸塩と
人参養栄湯の使用経験 … 14

医療法人 明和病院 外科 岡本 亮

胆道癌術後に人参養栄湯が奏効した2症例 … 17

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科

渡辺 伸元、水野 隆史、山口 淳平、尾上 俊介、横山 幸浩、

伊神 剛、砂川 真輝、川勝 章司、江畑 智希

中等症Ⅱの新型コロナウイルス感染症の
後遺症に対する人参養栄湯の処方経験 … 20

国立病院機構福岡病院 呼吸器内科 緒方 大聡

反復するめまいを伴う片頭痛に
半夏白朮天麻湯が有効であった3例 … 23

大垣徳洲会病院 耳鼻咽喉科頭頸部外科・めまい難聴センター 青木 光広

薬剤部 磯野 礼果、遠藤 秀竜

ストレスで生じた症状に対し
柴胡加竜骨牡蛎湯が有効、効果を示した4ケース … 26

荻窪胃腸クリニック 森 三樹二

加島雅之先生の方剤解説 シリーズ③

知っておきたい補中益気湯の基本と臨床のポイント … 30

熊本赤十字病院 総合内科 加島 雅之

BASIC RESEARCH

CYP3Aに対する人参養栄湯の影響検討 … 34

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 道原 成和

(2023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

呼吸器系疾患治療における 漢方薬への期待

— 人參養栄湯の可能性を中心に —

神戸大学大学院医学研究科
内科学講座 呼吸器内科学分野 講師／
診療科長補佐
永野 達也 先生

神戸大学大学院医学研究科
外科学講座 呼吸器外科学分野
病院准教授
田中 雄悟 先生

呼吸器系疾患には気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (Chronic Obstructive Pulmonary Disease : COPD) といった慢性疾患、肺炎などの呼吸器感染症、さらには肺癌を中心とする腫瘍性疾患までと、その幅は広い。呼吸器系疾患治療において、内科的治療においては新たな治療薬や治療法の登場、外科的治療においてはロボット支援下胸腔鏡手術の導入による低侵襲化が進むなど、その進歩は著しい。さらに近年では呼吸器系疾患の治療において人參養栄湯が注目されており、その可能性とエビデンスの構築に期待が寄せられている。そこで、呼吸器系疾患治療における漢方薬、特に人參養栄湯への期待をテーマに、神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野の永野達也先生と同学 外科学講座 呼吸器外科学分野の田中雄悟先生に人參養栄湯の可能性についてご討論いただいた。

I 呼吸器系疾患の近年の動向

田中 呼吸器内科では扱われる疾患の幅は広く、多岐にわたると思います。患者数の推移についてはどのような傾向がありますか。

永野 われわれが扱う疾患の多くで患者数は増加傾向にあります。中でも増加が著しいのがCOPDや非結核性抗酸菌症を含めた呼吸器感染症、肺癌を中心とした腫瘍性疾患、そして気管支喘息を中心としたアレルギー性肺疾患です。

田中 近年の報告を見ると喫煙率は低下傾向にあるので、今後はCOPDなどの喫煙を原因とする疾患の患者数は減

少に転じることも考えられると思います。

永野 ご指摘のように、ある程度のところまでは増加が進んでもその後は減少に転じると思います。とはいえ、現在はまだ増加傾向にあります。その背景には様々な要因がありますが、一つには他疾患による死亡の減少によって人口の高齢化が進行し、それがCOPD患者の顕在化につながっていると思います。

呼吸器外科では、やはり肺癌の患者さんが多いですか。

田中 呼吸器外科で扱う疾患は、悪性腫瘍、縦隔腫瘍、感染症、気胸・嚢胞性肺疾患などで、呼吸器内科に比べると疾患の幅は狭いですが、ご指摘のように最も患者数が多いのは肺癌です。本邦における癌の罹患数および死亡数はい

呼吸器疾患治療における漢方薬への期待

—人參養榮湯の可能性を中心に—



田中 雄悟 先生

2002年 神戸大学医学部 卒業、
神戸大学病院 第二外科 研修医
2003年 国立病院機構大阪医療センター
研修医・レジデント
2005年 神戸大学病院 呼吸器外科 医員
2011年 Nevada Cancer Institute,
Post-doctoral fellow
2011年 University of Pittsburgh Medical Center,
Post-doctoral fellow
2013年 神戸大学病院 呼吸器外科 助教
2016年 神戸大学病院 低侵襲外科 特命准教授
2019年 神戸大学病院 呼吸器外科 病院准教授

いずれも肺癌は高く、癌種別の死亡数は1位です(図1)。しかもこの傾向はしばらく続くことが予想されており、本邦における肺癌罹患数・死亡数は2040年頃まで右肩上がりになるとの予測もあります。

永野 肺癌治療については、手術適応がなく、残念ながら進行してしまった肺癌に対して、最近では免疫チェックポイント阻害薬や分子標的治療薬による治療が予後の改善につながっています。悪液質も含めて状態が低下している

患者さんに、最期まで薬物療法を継続しながら健やかな生活を送っていただくためにも、患者さんのPerformance Statusの改善につながるような治療介入の重要性がより高まっていると思います。

田中 以前に比べると現在では治療選択肢が増え、患者さんが少しでも元気になるれば次の一手となる治療法を選択できるチャンスもあるので、患者さんの元気さは非常に重要だと思います。

肺癌の手術についても、肺の切除量が多いほど患者さんの状態は低下し、約半分も切除すると日常生活を送ることも困難になります。最近では、肺の切除量を縮小して患者さんの元気を維持しようという検討が進んでいます。肺の切除量が少ないほど肺癌の再発率は高いのですが、切除量が多い患者さんの方が他病死数は多いため、5~10年のスパンで見ると生存率に差はありませんし、むしろ小さく切除した方がよかったという報告もあります。また、アプローチ方法についても胸腔鏡下手術、さらにはロボット支援下胸腔鏡手術の導入による低侵襲化が図られています(図2)。

呼吸器内科領域では治療薬に関して、たとえばCOPD治療薬などで大きく進歩しているのではないですか。

永野 経年的に呼吸機能を改善できるような薬剤が登場しました。増悪の頻度を低下させるだけでなく、心血管系イベントの発生率を低下させることによって生命予後に対しても良好な結果が散見されるようになりましたので、今後が期待されます。また、デバイスも確実に吸入できるように改良されるなどの工夫がなされています。

図1 肺癌の死亡数と罹患数

癌の死亡数が多い部位(2021年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
男性	肺	大腸	胃	膵臓	肝臓
女性	大腸	肺	膵臓	乳房	胃

癌の罹患数(全国推計値)が多い部位(2019年)

	1位	2位	3位	4位	5位
男女計	大腸	肺	胃	乳房	前立腺
男性	前立腺	大腸	胃	肺	肝臓
女性	乳房	大腸	肺	胃	子宮

国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん登録)より引用・作図

図2 肺癌手術

術式

1. 肺全摘術 (Pneumonectomy)
2. 肺葉切除術 (Lobectomy)
3. 肺区域切除術 (Segmentectomy)
4. 肺部分切除術 (Wedge resection)

合併症低
根治度低

切除量

合併症高
根治度高

アプローチ

1. 開胸手術 (Thoracotomy)
2. 胸腔鏡下手術 (VATS)
3. ロボット支援下胸腔鏡手術 (RATS)

合併症低
根治度低

創部

合併症高
根治度高

田中 雄悟 先生 ご提供

田中 間質性肺炎やCOPDなどの新たな治療薬も開発が進んでいるのですか。

永野 ある程度は薬剤も出そろってきまして、最近では既存薬の適応拡大が検討されています。たとえば気管支喘息治療に用いられる生物学的製剤をCOPD治療に応用するような検討もなされており、その結果が待たれています。新たな薬剤の開発というよりも、これからは既存の治療薬をいかに使いこなすか、いわば“匙加減”が重要という時代ではないかと思っています。



永野 達也 先生

2003年 神戸大学医学部附属病院 医員 (研修医)
 2004年 赤穂市民病院 循環器内科 医員
 2005年 明石医療センター 内科 医員
 2006年 国立がん研究センター東病院 呼吸器内科レジデント
 2011年 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 医学研究員
 2016年 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 特命助教
 2020年 コロンビア大学 客員研究員
 2021年 神戸大学大学院医学研究科 内科学講座 呼吸器内科学分野 講師

II 呼吸器系疾患治療における漢方の活用 -人參養榮湯-

呼吸器内科領域における人參養榮湯の活用

永野 COPDを例に考えると、ガイドラインにはCOPDを包括的に診療することの重要性が謳われており、栄養障害やサルコペニアを含む骨格筋機能障害などの全身併存症の初期診断時における評価の重要性が強調されています(図3)¹⁾。

COPDにおけるサルコペニアの合併率は約20%と報告されていますし²⁾、さらにサルコペニアを合併すると明らかに予後不良であることが報告されています³⁾。このようなことからCOPDを全身疾患と捉えてサルコペニアなどの併存症の診断・評価・治療と発症の抑制も並行することが重要です。

サルコペニアに対する介入方法としては運動療法や栄養療法がありますが、決定的な介入方法がありません。そのような中で最近、高齢者のフレイルに対する介入方法とし

て注目されている人參養榮湯を使用することで良好な感觸が得られた患者さんを経験しましたのでご紹介いたします。

症例1はCOPD 2期で今後徐々に寝た切り状態へと進行してしまうことが懸念された76歳の男性患者さんです。従来はこのような状態を回復させる術はなかったのですが、人參養榮湯を投与することによって非常に元気になりました(図4)。

症例2は気管支拡張症の79歳の男性患者さんです。気管支肺炎の頻回の発症で肺が徐々に傷んで気管支拡張症が

図3 COPDの併存症

1. 栄養障害: 脂肪量の減少、除脂肪量の減少
2. 骨格筋機能障害: 筋力の低下、筋線維構成・酵素活性の変化、サルコペニア
3. 心血管疾患: 高血圧症、心筋梗塞、狭心症、不整脈、脳血管障害
4. 骨粗鬆症: 脊椎圧迫骨折、大腿骨頸部骨折
5. 精神疾患: 不安・抑うつ
6. 代謝性疾患: 糖尿病、メタボリックシンドローム
7. 消化器疾患: 胃潰瘍、GERD
8. SAS
9. 貧血

COPDガイドライン第6版では上記併存症合併症の初期診断時の評価の重要性を強調している。

一般社団法人日本呼吸器学会: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン第6版より引用・改変

図4 人參養榮湯の投与症例(呼吸器内科領域)

症例1 76歳 男性、COPD

【主 訴】 全身倦怠感、下肢のだるさ、夜間の息切れ
 【現病歴】 COPD 2期で当科通院中。
 【身体所見】 身長 174cm、体重 61.7kg、BMI 20.2kg/m²
 【治 療】 上記主訴に対して人參養榮湯を処方。
 【経 過】 上記の主訴が軽快。

症例2 79歳 男性、気管支拡張症

【主 訴】 食欲不振、体重減少(4ヵ月で1kg)
 【現病歴】 気管支拡張症で当科通院中。気管支肺炎を頻回発症。
 【身体所見】 身長 165cm、体重 49.2kg、BMI 18.0kg/m²
 【治 療】 上記主訴に対して人參養榮湯を処方。
 【経 過】 上記の主訴が軽快(1ヵ月で2kgの体重増加)。服用開始後、肺炎の発症なし。

永野 達也 先生 提供

進行しており、慢性呼吸不全で食欲不振と体重減少があります。人參養榮湯の投与を開始したところ、体重の増加だけでなく、栄養状態の改善と全身状態の改善によって気管支肺炎を発症することもなくなり、非常に元気になりました(図4)。

COPDでもともと痩せている患者さんや全身倦怠感を有する患者さんは多いですが、中でも食欲が低下して寝た切り状態になりそうな患者さんにはほぼ全例に人參養榮湯を使用しています。

田中 人參養榮湯の服用期間はどれくらいですか。

永野 約1ヵ月です。服用量は、基本は3包/日(分3)ですが、食間に3包を服用することが難しいようなら2包/日(分2)として、飲めそうなら増やしていただいています。

田中 ということは、1ヵ月後の再診の際に“あれっ”と思うような明らかな改善効果もみられるということですね。

永野 おっしゃるように非常に効果発現が早く、驚くような効果がみられます。服用開始後約2週間で効果を実感される方も多くいらっしゃいます。しかも人參養榮湯の服用で食べる量も増えてきますし、筋力が回復して全身倦怠感も改善しています。

田中 そのような効果があった患者さんは、その後もずっと服用を継続されるのですか。

永野 再診時には顔色や身だしなみも見違えるほど劇的に変わっていらっしゃって、“これならいけるな”というような患者さんにはさらに服用を継続していただきます。実際に、大半の患者さんはずっと服用を継続されています。何よりも患者さんご本人がこの薬を気に入られて、喜んで服用を続けられます。

田中 人參養榮湯は食事が低下している方に良いという印象でしょうか。

永野 そのような患者さんには特に良いように思います。食が非常に亢進するようです。

田中 患者さんは呼吸筋疲労が起こってきて食べることができないし、さらには呼吸することもつらい、ということでどんどんと体力が低下するというような悪循環に陥りますね。

永野 人參養榮湯はその悪循環を断ち切ってくれるのだと思います。

田中 人參養榮湯が効かない、あるいは悪化したというような患者さんを経験されたことはありますか。

永野 そのような経験はありません。ただ、味が苦くて飲めないという方はいらっしゃいます。一方で、人參養榮湯の服用で元気すぎるくらい元気になってしまう方がい

らっしゃいます。そのような患者さんには服用量を減らしていただくなど調節をしていただきます。

私自身、人參養榮湯という治療選択肢を手にしたことで、より外来が楽しくなり、やりがいを感じています。

田中 われわれも術後の体力低下に補中益気湯や十全大補湯などを使用することで全身状態が改善した方も多く経験しています。先生は人參養榮湯以外の補剤も使用されましたか。

永野 私は、神秘湯や清肺湯、葛根湯など対症療法としての漢方薬の使用経験はありましたが、漢方薬で“元気にする”という発想はありませんでした。疲れやすい、食欲がない、体重が減少するというような患者さんへの介入は栄養療法が頼りでしたが、今では多くの患者さんに人參養榮湯を中心に漢方薬を使用しています。ただし、間質性肺炎の発症が懸念されるような漢方薬には抵抗感があります。

田中 人參養榮湯の添付文書には間質性肺炎に注意する記載はありませんが、人參養榮湯を使用して間質性肺炎が発症したり増悪したりというご経験はありますか。

永野 今までに約50人の患者さんに人參養榮湯を使用していますが、間質性肺炎を発症した患者さんはいらっしゃいません。

呼吸器外科領域における人參養榮湯の活用

田中 当科で人參養榮湯が著効した症例をご紹介します。いわば、私にとっては人參養榮湯の“スーパーレスポナー”の患者さんです。

後縦隔脂肪肉腫の81歳男性です。動悸と労作時の呼吸困難があり、後縦隔に食道・左下葉・心膜に浸潤する20cm大の腫瘍がありました。かなりの大手術でしたが手術そのものは成功し、その後の経過も良好で術後32日に退院しました。ところがご本人は調子が今一つ、とおっしゃられていました。検査データには何も問題はありません。

そこで、人參養榮湯の服用を開始しました。そうすると2週間後の再診時は笑顔で、食事や飲酒、農作業もできるようになったとお話されておりました。術後5年が経過した現在でも無再発でお元気に過ごされています(図5)。

永野 まさに著効例ですね。人參養榮湯は内科・外科を問わず呼吸器系疾患により幅広く応用できる漢方薬であると思っています。また、人參養榮湯は気管支拡張症にも効果があります。今後はCOVID-19の後遺症で肺組織が傷んで、早晚その方々が年齢を重ねていくと必要になってくる治療薬ではないかと思っています。現在はCOVID-19

の後遺症の咳に対して半夏厚朴湯で症状の改善が得られているという報告を目にしますが、いずれは肺組織が傷んで回復しないような方で、徐々に慢性呼吸不全などをきたしてくるようになると人参養栄湯に出番が回ってくるかもしれないと思っています。

Ⅲ 漢方のエビデンス構築に向けて

永野 人参養栄湯が呼吸器疾患の有効な治療手段の一つであることは印象として強くありますが、まだエビデンスが十分とは言えないように思います。呼吸器外科では人参養栄湯の臨床試験が進行しているとお聞きしていますので、ご紹介をお願いします。

田中 われわれは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、従来治療群と従来治療に人参養栄湯を併用する群(人参養栄湯群)の並行群間比較試験を行っています。術後にどのような患者さんに有効なのか、どのタイミングで効くのか、といったことを評価しようという試験です。対象は、原発性肺癌と診断され葉切除とともにリンパ節郭清を行う患者さんです。人参養栄湯は、術後の飲水開始時から服用を開始していただきます(図6)。

既に目標症例数にはほぼ到達しているので、2024年には結果を明らかにできると思います。安全性に関しては今のところ問題はなく、人参養栄湯の著効例もあり、良好な成績が期待されます。結果を報告する際には、特に検査等の結果で目に見えて数値化ができればよいと思っています。

また、対象患者さんで人参養栄湯の3ヵ月間の投与期間が終了した後も服用を続けたいと希望されている方がいらっしゃると思います。

永野 結果のご報告を楽しみにお待ちしております。われわれも、慢性呼吸不全の患者さんを対象とした臨床試験などが計画段階にあります。また、エビデンスということについては基礎研究の報告も十分とは言えないと思います。そのような状況において、人参養栄湯の可能性に今後つながると思われる研究を理化学研究所、田中先生とも共同で実施しましたのでご紹介します。

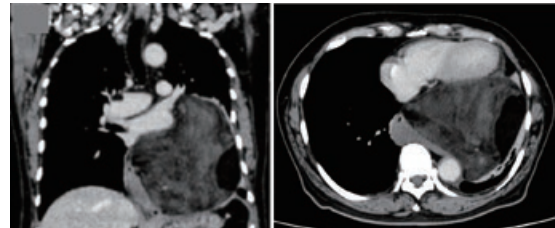
細胞にDNA損傷や酸化ストレスが加わると、最終的に細胞周期が停止して分裂を止めてしまい、そうすると細胞老化をきたして老化細胞からサイトカインが放出され周囲細胞に何らかの影響を及ぼすことはよく知られています(図7:次頁参照)。今回報告したのは肺線維症の発症機序の解明につながる研究であり、間質性肺炎の時にDNA損

図5 人参養栄湯の投与症例(呼吸器外科領域)

81歳 男性、後縦隔脂肪肉腫

動悸、労作時呼吸困難。後縦隔に食道・左下葉・心膜に浸潤する20cm大の腫瘍。

- 術式：後縦隔腫瘍摘出術、左下葉合併切除、体外循環使用
- 手術時間：512分
- 出血量：4210mL



術後経過

- 術後32日：軽快退院(体重5kg減)
- 術後3ヵ月：調子がいまひとつ…食欲が戻らない・体重が増えない。大好きなお酒も飲む気にならない。検査データは問題なし。

人参養栄湯服用開始

- 「家族で焼肉に行ってビール飲めるようになった！」
- 「畑仕事もやれるようになった！」
- 現在、術後5年(86歳)、無再発生存。

田中 雄悟 先生 提供

図6 臨床研究 肺癌の周術期を対象とした人参養栄湯の並行群間比較試験

目的

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。

対象

原発性肺癌と診断され葉切除とともにリンパ節郭清を行う患者。

方法

- 研究対象者を従来治療群と人参養栄湯を追加処方した人参養栄湯群のいずれかに無作為に割り付ける。
- 人参養栄湯は術後飲水開始時より服用開始。
- 調査期間は16週間。

評価

Primary endpoint:

- Cancer Fatigue Scale : CFS (癌患者の疲労感)

Secondary endpoints :

- 息苦しさ (VAS、呼吸困難の量的評価)
- Cancer Dyspnea Scale : CDS (呼吸困難の質的評価)
- MD Anderson Symptom Inventory日本語版(呼吸困難の生活への影響)
- 基本チェックリスト(フレイルのアセスメントツール)
- 肺機能検査(肺活量、努力肺活量、1秒量、1秒率、肺拡散能)
- 体重
- 血液検査

田中 雄悟 先生 提供

傷などにより細胞が老化し、そこから放出されるTGF-βによって線維芽細胞が筋線維芽細胞に変わり、それによって肺が線維化をしていくという機序を見つけました⁴⁾。ということは、細胞老化を標的とした治療によって間質性肺炎の進行を何らかの形で止めることができると考えられます。人參養榮湯は間葉系幹細胞の老化を抑制することから、間質性肺炎治療における新たな選択肢としての位置づけの可能性もあるのではないかと考えています。

田中 われわれの世代では、患者さんの診療において西洋薬が前面に出ることは当然ですが、漢方薬が前面に出ることはありませんでした。なぜなのかを考えると、漢方は最初に「？」から始まる、なぜ漢方薬が効くのかかわからない、詰まるところエビデンスが揃っていないことが背景にあると思います。一方で、このような研究を進めることでエビデンスを構築していくと、臨床現場でもより使いやすくなると思いますし、漢方治療もより前面に出てくると思います。

永野 臨床においては、肺MAC症の患者さんに対しても人參養榮湯が有効である可能性を示唆する症例を経験していますので、まずは症例を蓄積しながら適切な試験デザインの検討も進めたいと考えています。

田中 症状はないけれども画像に影があるようなNTM症

様の患者さんにも人參養榮湯の効果が期待されますか。

永野 まさにそのような患者さんが対象で、実際に患者さんも多くいらっしゃいます。女性に多く、痩せていて、なんとなく人參養榮湯が効くようなタイプの患者さんです。痩せている人が多いことも、やはり免疫と絡んで体質的な何かがあるのではないかと考えています。

田中 われわれも現在の臨床試験が終了したら、次の研究も進めようと検討を始めています。ただ単に人參養榮湯が効いた・効かなかった、だけでなく、その背景に何らかのバイオマーカーがないかを検索したいと考えています。それが明らかになれば、臨床現場においてもより科学的な説明や議論ができるようになると思います。

Ⅳ これからの医療に期待される漢方

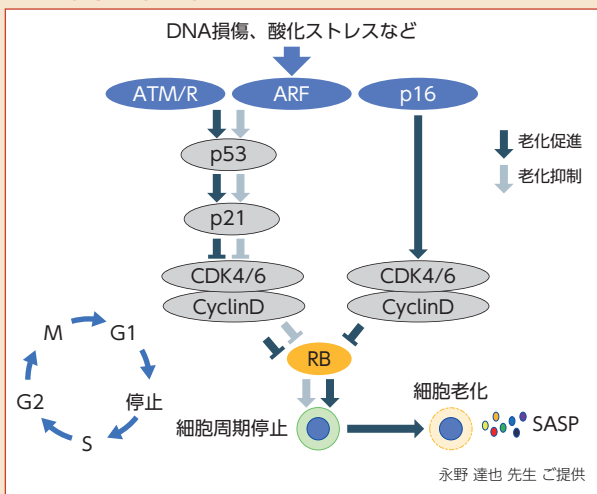
田中 漢方のエビデンスに関してはこれからもあらゆる角度からの検討が進められることが期待されます。しかも未知の部分が多くあるだけに開拓のし甲斐があると思います。

私が医師になって間もないころは、漢方のエビデンスも非常に少なく、患者さんに使用するには説得力も足りないということで躊躇していました。治療法がないときの“次の一手”でありながら、それを使っていなかったことを今になって後悔しています。

現在進行している臨床試験を中心に、エビデンスレベルの高い報告をしていきたいと思っています。

永野 患者さんの抱える愁訴の対症療法においても漢方が奏効することがあります。どのような症状にもきめ細かく、しかも全体的にアプローチできる漢方薬は呼吸器の領域に限らず、広く医療において不可欠だと思います。まだ経験の浅い若手の先生でも、ある程度の経験を積み重ねてくると、「漢方を使いこなして患者さんの満足度を上げる」というところに行きつくのではないかと考えています。そのためにも、エビデンスの構築の一助になるような研究を進めたいと思っています。

図7 細胞老化の経路



【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) Benz E, et al.: Sarcopenia in COPD: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir Rev 28: 190049, 2019
- 3) Kwan HY, et al.: The prognostic significance of weight loss in chronic obstructive pulmonary disease-related cachexia: a prospective cohort study. J Cachexia Sarcopenia Muscle 10: 1330-1338, 2019
- 4) https://www.riken.jp/press/2023/20230831_4/index.html

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 撮影：行友重治

肺がん免疫化学療法における 人參養榮湯の使用経験

関西労災病院 呼吸器外科(兵庫県) 戸田 道仁

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の登場により肺癌治療は大きく進歩した。一方、人參養榮湯は化学療法治療時における食思不振や全身倦怠感の改善に広く臨床応用されている。そこで、化学療法中のⅣ期NSCLC及びED-SCLC患者に対し、ICI治療に人參養榮湯を併用したところ、患者の自覚症状の改善及び栄養指標、炎症指標の改善が得られた3症例を経験した。本稿では症例を供覧し、あわせてICIと人參養榮湯の併用効果について考察した。

Keywords 人參養榮湯、慢性炎症、腫瘍微小環境、免疫チェックポイント阻害薬

緒言

2022年版肺癌診療ガイドラインにおいてdriver mutation陰性のⅣ期非小細胞肺癌(NSCLC)及び進展型小細胞肺癌(ED-SCLC)では1st lineに免疫チェックポイント阻害薬(ICI)単剤もしくは細胞障害性抗癌剤(Chemo)とICIの併用療法が推奨されている¹⁾。

人參養榮湯(NYT)は12種類の生薬の抽出成分を含む漢方薬であり、病的状態での体力・栄養状態の改善効果が報告されている²⁾。Chemoの有害事象の一つである食思不振に対しても有用性が示され、栄養状態の改善に伴い体力低下を防ぐことにより長期間の抗癌治療を可能とすることで予後改善への影響が示唆されている。

近年の基礎研究ではNYTの免疫活性化作用が示唆されており³⁾、免疫チェックポイントを阻害し抗腫瘍効果を現すICIとの併用は、ChemoとNYTとの併用以上に抗癌治療の予後改善効果が期待される。

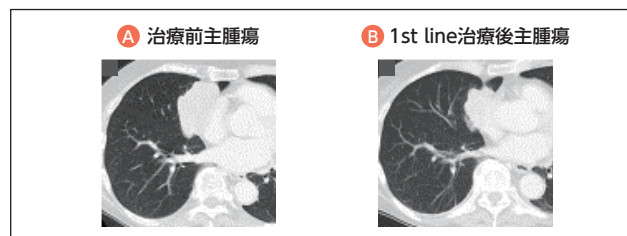
われわれはこれまで化学療法中のⅣ期NSCLC及びED-SCLC患者に対して食思不振や体力低下改善の目的にNYTを導入してきた。今回、2020年1月から2022年12月までの間にICI治療に並行してNYTを内服した9例のⅣ期NSCLC及びED-SCLC患者のうち20日間以上NYTを内服継続した3例について報告し、ICIとNYTの併用効果について文献的考察を含めて検討した。

症例1

69歳 男性。肝細胞癌の術後経過観察中に労作時呼吸困

難及び右背部痛で当院を受診した。右大量胸水を認め、胸腔ドレナージを行い精査し肺腺癌の診断を得た。PET-CT検査で右胸膜播種及び多発骨転移を認め、右原発性肺腺癌ⅣB期の診断となった。driver mutation陰性、PD-L1 TPS(22C3)10%であった。本症例に対して1st line : CDDP+PEM+Ipilimumab+Nivolumab(CDDP+PEMは1コースで終了)を導入した。導入後1.5ヵ月で食思不振・倦怠感Grade1(CTCAE)をきたし、同3ヵ月には下痢Grade2もきたして倦怠感増悪を認めた。同日よりNYTを内服開始し5ヵ月間内服継続し倦怠感・食思不振の消失、下痢はGrade1への軽減を得た。内服開始後の効果判定で最良効果partial response(PR)を得た(図1)。その後同治療を継続したが9ヵ月後に原病死した。

図1 症例1 治療前後 CT画像

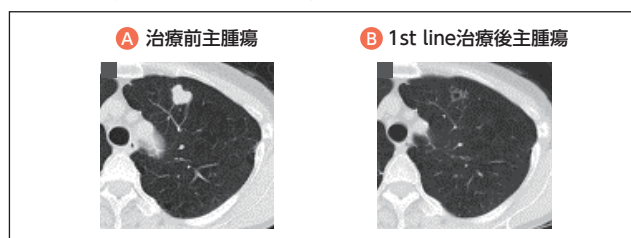


症例2

60歳 女性。ふらつき及び呂律困難で当院を受診した。脳腫瘍及び左肺腫瘍を認め、開頭脳腫瘍摘出術を行い肺癌脳転移の診断を得た。組織型は筋肉腫様癌でdriver mutation陰性、PD-L1 TPS 1%未満であった。本症例に対して1st line : CBDCA+PTX+Ipilimumab+

Nivolumab(CBDCA+PTXは1コースで終了)を導入した。導入後0.2ヵ月で好中球減少Grade3をきたし、同1.5ヵ月には末梢神経障害Grade1及び全身倦怠感Grade1を認めた。同日よりNYTを内服開始し1ヵ月間内服継続し全身倦怠感の消失、好中球減少・末梢神経障害の改善を得た。内服開始後の効果判定で最良効果complete response(CR)を得た(図2)。治療開始3ヵ月で薬剤性肝障害Grade3をきたしたため治療を中断し、以降は経過観察のみで現在まで24ヵ月間CRを維持している。

図2 症例2 治療前後 CT画像



症例3

75歳 女性。食思不振・全身倦怠感で当院を受診した。CT検査で多発肝腫瘍及び右肺腫瘍を認め、肝生検を行い小細胞肺癌肝転移の診断を得た。治療開始前に食思不振・倦怠感Grade3に対してNYT内服を開始した。本症例に対して1st line: CBDCA+VP16+Atezolizumab(CBDCA+VP16は6コースで終了)を導入した。導入後は徐々に食欲・倦怠感とも回復し、2ヵ月で症状消失し抗癌治療の有害事象なく治療継続されNYTも内服継続中である。効果判定で最良効果PRを得ている(図3)。

図4 3症例の栄養指標の推移

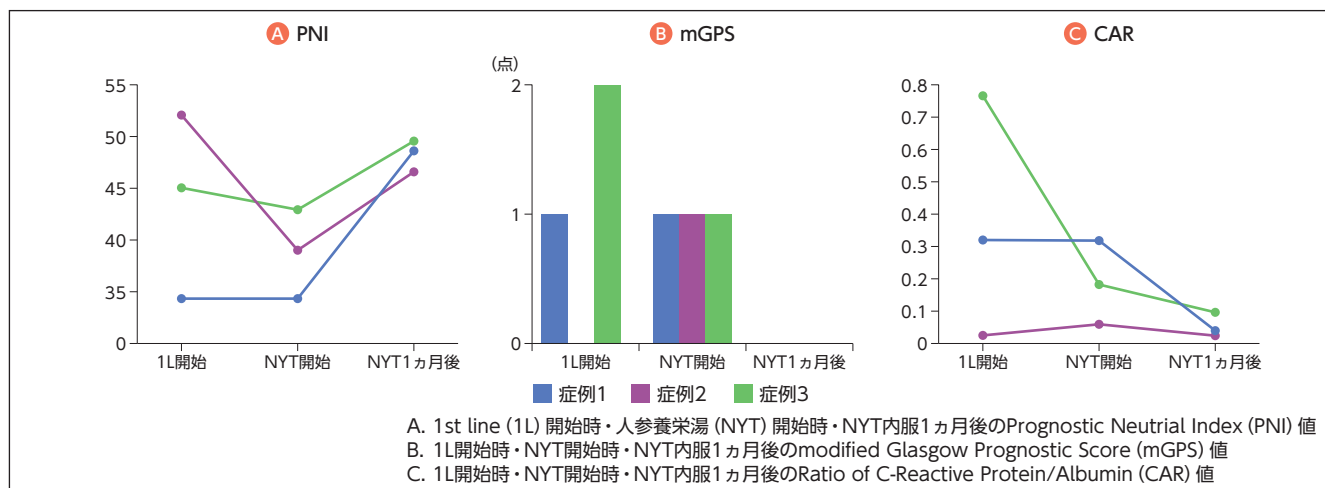
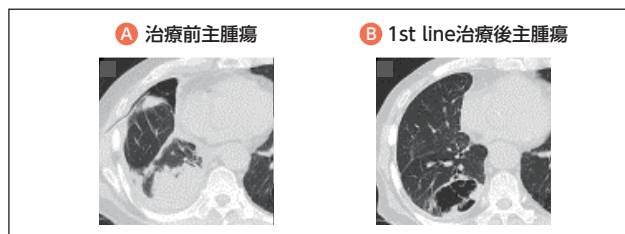


図3 症例3 治療前後 CT画像



3症例の栄養・慢性炎症指標の推移

3症例のNYT内服継続による栄養状態及び慢性炎症状態に与える影響を血液検査データを用いて評価した。評価項目はPrognostic Nutritional Index (PNI)⁴⁾、modified Glasgow Prognostic Score (mGPS)⁵⁾、Ratio of C-Reactive Protein/Albumin (CAR)⁶⁾を用い、各項目を①1st line(1L)開始時、②NYT内服開始時、③NYT内服1ヵ月後の3点で評価した。なお化学療法の有害事象や顆粒球コロニー形成刺激因子(G-CSF)製剤予防投与の影響を受けるNeutrophil to lymphocyte ratio (NLR)、Platelet to lymphocyte ratio (PLR)は評価項目から除外した。

全身栄養指標であるPNIは1st line(1L)開始時と比較し、化学療法導入に伴いNYT内服開始時には低下をきたしたが、NYT内服1ヵ月後はいずれもPNIの上昇を認めた(図4A)。

慢性炎症指標であるmGPSはNYT内服開始時では3症例とも1点であった。NYT内服1ヵ月後において3症例とも0点に低下した(図4B)。

同様に慢性炎症指標であるCARはNYT内服開始時と比較し3症例ともNYT内服1ヵ月後で低下を認めた(図4C)。

なお、3症例ともにNYTに起因する副作用は認められなかった。

考察

腫瘍微小環境における慢性炎症の惹起と免疫系への影響

周知の通り、ChemoとICIとでは癌細胞に対する作用機序が大きく異なる。Chemoは細胞周期を阻害することによる細胞分裂の抑制により癌細胞増殖を制御する。細胞分裂の活発な体内の正常細胞も細胞周期の阻害が起こるため、骨髄抑制や消化器症状などの副作用を生じ得る。Chemo中におけるNYTの併用についてはこれまでも報告されているように²⁾、上記のようなChemoに関連する副作用(食思不振など)を軽減することでChemoの忍容性を向上させ、結果として生存率や無増悪生存の向上に寄与していると考えられる。

ICIはPD-1、PD-L1やCTLA4を標的とする。PD-L1は腫瘍の他、マクロファージや樹状細胞などの抗原提示細胞などに発現し、結合相手のPD-1は細胞障害性T細胞などの免疫細胞に発現する。PD-L1がT細胞上のPD-1に結合すると、T細胞が不活性化する。このように腫瘍は免疫監視機構から逃れて増殖する⁷⁾。このような腫瘍周囲微小環

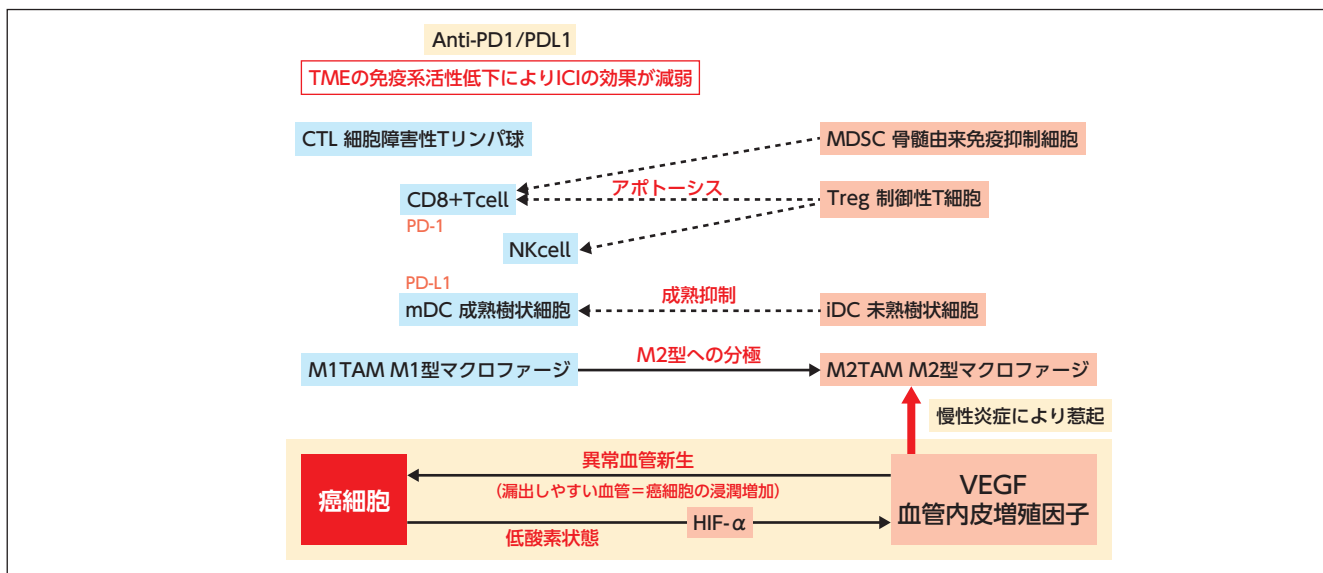
境(TME)の免疫系は様々な因子によって影響を受ける。骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)や制御性T細胞(Treg)などが活発な状態では、免疫系の不活性化が促されICIを投与しても効果が乏しい。MDSCやTregはTMEの低酸素状態や慢性炎症状態により惹起される。そのような病態下では血管内皮増殖因子(VEGF)が誘導され、異常血管新生が進むことでT細胞が遊走されにくくなりさらに免疫系の不活性化が進む⁸⁾(図5)。

NYTの免疫活性化作用によるICIの抗腫瘍効果増強の期待

ICIが有効に作用するためには、このような免疫系の不活性化を打開することが有効である。慢性炎症状態の改善により腫瘍周囲の異常血管新生の正常化、VEGF減少により免疫不活性化因子であるMDSC、Tregといった因子の減少が期待できる。樹状細胞が成熟化することで腫瘍からの抗原提示を受けやすくなり、TMEにおける免疫系の活性化が進む。異常な血管新生の正常化が進むことでT細胞の遊走が正常化し腫瘍に対するT細胞の免疫応答が届くようになる(図6)。このように免疫環境が正常化することでICIはその効果をより発揮できるようになる。

免疫環境を正常化すると既に報告されているのがCBM588(ミヤリ酸)である。これは腸内細菌叢を正常化する整腸薬だが、腸内細菌叢を整えて免疫環境を正常化しICIの抗腫瘍効果を増強させると昨年アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO 2022)で報告され⁹⁾、以後実臨床でもICIに

図5 TMEの免疫系に対する慢性炎症の影響



CBM588を併用する場面が増加している。

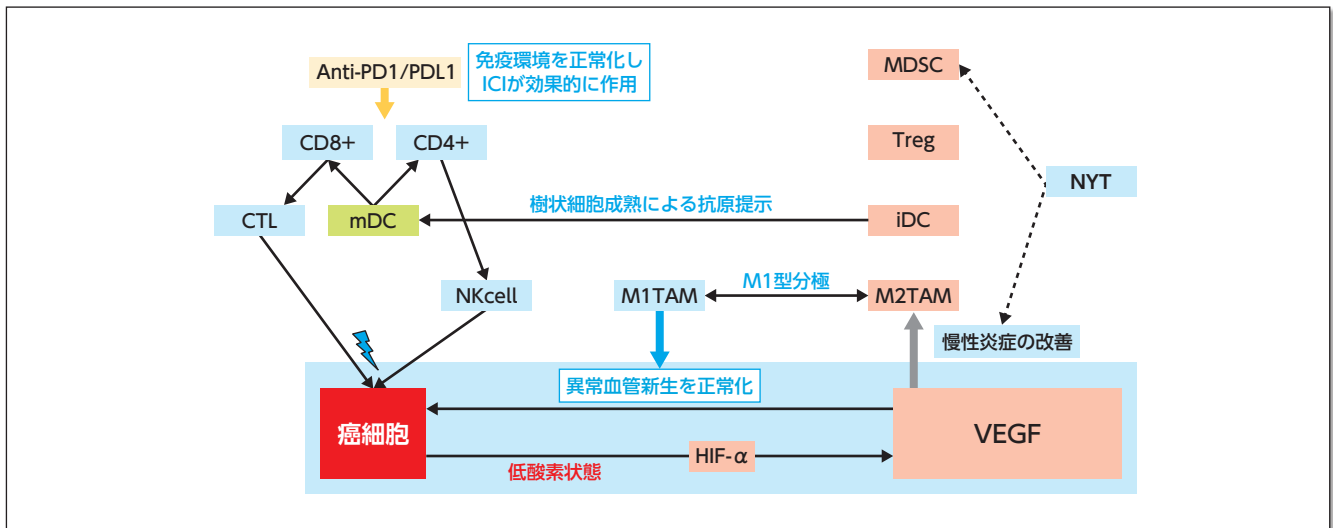
近年、基礎研究において、いくつかの全身炎症モデルでNYTの炎症抑制作用が示唆されている^{10, 11)}。今回のわれわれの施設で経験した症例も全例でNYTの長期内服によって各慢性炎症指標の改善を得た。いずれの症例もPR以上の奏効を示している。これは単にNYTは化学療法の忍容性を高めているだけではなく、慢性炎症改善に伴いTMEにおける免疫系の活性化によってICIをより効果的に作用させ得たことを示唆していると考える。

NYTは基礎研究も進んでおり、今回の結果を支持する

研究として磯濱らはNYTを投与したラットにおけるMDSC抑制効果を報告している³⁾。今後このようなNYTによるTMEにおける免疫系への効果が明らかとなれば、CBM588のようにICIとNYTとの併用による抗腫瘍効果の増強が期待できる可能性がある。

ICIの登場により抗癌治療は大きな進歩を果たした。またNYT投与による患者自身の全身状態の改善は単に治療の忍容性を高めるだけではなく、免疫系の活性化による抗腫瘍効果そのものを高めることへ繋がると期待され、今後さらなる症例の蓄積と機序の解明が待たれる。

図6 TMEの免疫系に対して期待されるNYTのICI増強効果



【参考文献】

- 1) 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む2022年版. 金原出版, 2022
- 2) 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
- 3) 磯濱洋一郎: 人參養榮湯による腫瘍免疫活性化作用と骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC). phil漢方 92: 8-9, 2022
- 4) Q Zhang, et al: Prognostic nutritional index as a prognostic factor in lung cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci 25: 5636-5652, 2021
- 5) Jing Jin, et al: Clinical utility of the modified Glasgow prognostic score in lung cancer: A meta-analysis. PLoS One 12: e0184412, 2017
- 6) Alina Frey, et al.: C-Reactive Protein to Albumin Ratio as Prognostic Marker in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Treated with Chemoradiotherapy. Biomedicines 10: 598, 2022
- 7) Bai R, et al.: Mechanisms of Cancer Resistance to Immunotherapy. Front Oncol 10: 1290, 2020
- 8) Zhao Y. et al.: VEGF/VEGFR-Targeted Therapy and Immunotherapy in Non-small Cell Lung Cancer: Targeting the Tumor Microenvironment. International Journal of Biological Sciences 18: 3845-3858, 2022
- 9) Dizman N, et al.: Characterization of the microbial resistome in a prospective trial of CBM588 in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) offers mechanism for interplay between antibiotic (abx) use and immune checkpoint inhibitor (ICI) activity. Journal of Clinical Oncology. 40 (16) suppl. 2022
- 10) Shimoyama T et al: Ninjin'yoito suppressed the onset of arthritis, pain, and muscle atrophy in rheumatoid arthritis model mice. Front Pharmacol 13: 974380, 2022.
- 11) 下山泰輝 ほか: 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參養榮湯の効果. phil漢方 94: 30-33, 2023

がん悪液質に対するアナモレリン塩酸塩と人參養栄湯の使用経験

医療法人 明和病院 外科 (兵庫県) 岡本 亮

がん患者の約半数に認められる「がん悪液質」は、通常の栄養サポートでは完全に回復することが困難であり、早期からの適切な介入が望まれている。そこで、がん悪液質治療薬であるアナモレリン塩酸塩と、食欲不振の改善効果が期待できる人參養栄湯を併用したところ、早期かつ長期間にわたり治療効果が得られた症例を経験した。本稿では3症例を供覧し、がん悪液質治療における人參養栄湯の可能性について考察する。

Keywords 人參養栄湯、アナモレリン塩酸塩、悪液質、前悪液質、グレリン

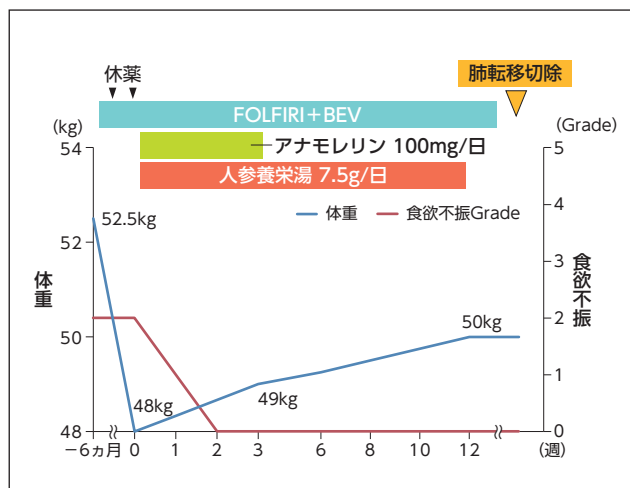
はじめに

がん悪液質は進行がん患者の半数程度に認められる体重減少・食欲不振・疲労・だるさ・サルコペニアを主症状とする多因子性の症候群で¹⁾、がん患者が自分らしい生活を続け、がん治療を受け続けるためにも早期の治療介入が望まれる。今回、抗悪液質薬アナモレリン塩酸塩と漢方薬の人參養栄湯を併用し、早期かつ長期的に症状が改善した3例を経験したため報告する。

症例1 70歳代 男性、PS1 (図1)

大腸癌、肺転移再発にて化学療法FOLFIRI+ベバシズマブ療法中。2コース後頃よりGrade2の食欲不振・体重減少・倦怠感が出現し、6ヵ月で4.5kgの体重減少で48kg・BMI 16.3になり、化学療法の継続が困難となった。

図1 症例1：70歳代 男性 大腸癌・肺転移

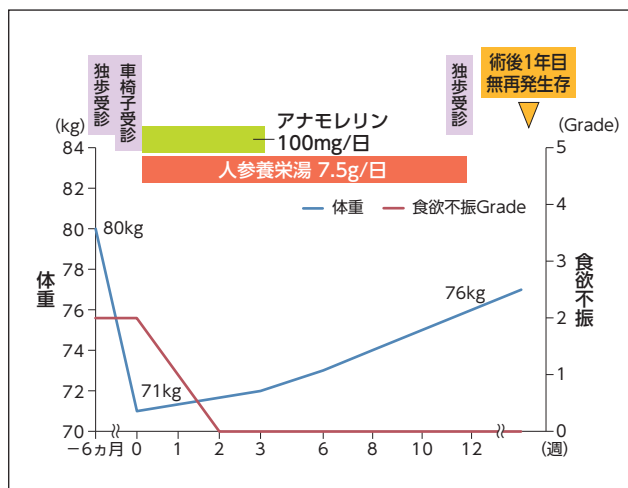


10月20日、アナモレリン塩酸塩100mg/日+人參養栄湯7.5g/日(分2)を開始した。2週後の受診で食欲改善(Grade0)があり、3週間でアナモレリン塩酸塩を終了し、体重が1kg増加し49kgとなった。以後、12週目まで人參養栄湯のみ継続し、食欲低下なく体重はさらに1kg増加し50kg・BMI 18.1となり、化学療法の継続が可能となった。転移巣の縮小があり肺切除手術を施行した。

症例2 90歳代 男性、PS2 (図2)

直腸癌術後stageⅢ、フレイルあり、術後補助療法は行っていない。退院後活動性低下、食欲低下、6ヵ月で9kgの体重減少があり、71kg・BMI 26.4、車椅子で外来受診となった。9月22日アナモレリン塩酸塩100mg/日+人參養栄湯7.5g/日(分2)を開始した。2週目の再診で食事を摂り過ぎて困ると家人の訴えがあり、3週目でアナモレ

図2 症例2：90歳代 男性 直腸癌術後

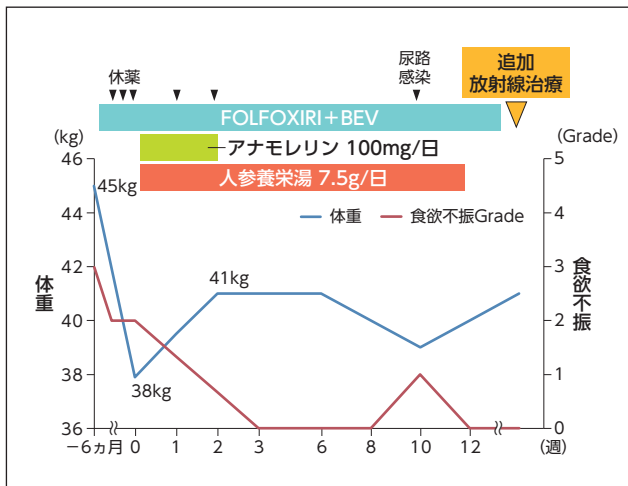


リン塩酸塩を終了した。人參養栄湯のみ継続し12週目では独歩で外来受診となった。体重は5kg増加し76kg・BMI 28.2になり、術前より食事量が多くなったと薬剤を終了した。術後1年無再発外来通院中である。

症例3 60歳代女性、PS1 (図3)

直腸癌術後3年6ヵ月目、多発転移再発にて化学療法 FOLFOXIRI+ベバシズマブ療法中。2コース目でGrade3の強い倦怠感と食欲不振を認め、体重は6ヵ月で7kg減少しBMI 17.3となった。化学療法を延期し、入院点滴治療となった。退院後も食欲不振はGrade2が続き、不安抑うつテスト(HADS)では不安抑うつつの基準を満たし、エドモントン症状評価システム(ESAS-r-J)で不安と自己全体的評価不良となった。12月12日からアナモレリン塩酸塩 100mg/日+人參養栄湯7.5g/日(分2)を開始した。2週後の受診で食欲改善があり、体重41kg・BMI 18.8に増加し、アナモレリン塩酸塩を自己中止されていた。以後、人參養栄湯のみ継続し、尿路感染により一時変動はあったものの、体重41kg・食欲不振Grade0と安定しており、化学療法継続中である。HADS評価ではdoubtful(疑診)となり、ESAS-r-Jでも不安と全体的評価のスコアの改善を認めた。放射線治療を追加し現在経口化学療法剤にて経過を観察中である。

図3 症例3：60歳代女性 直腸癌・多発転移



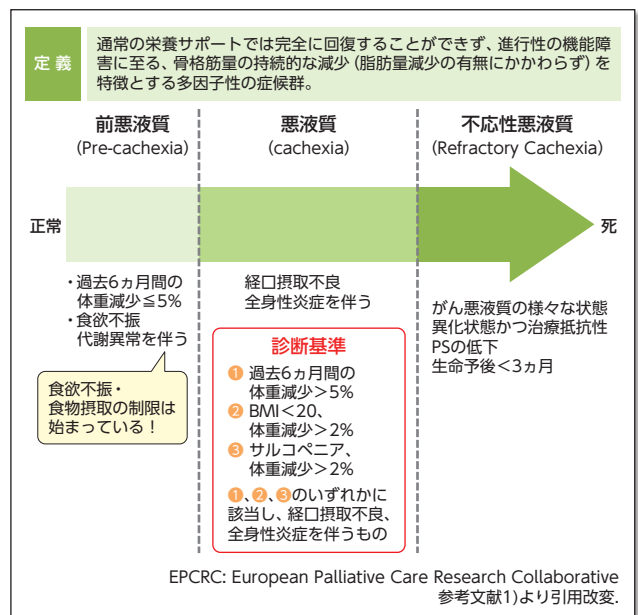
考察とまとめ

がん悪液質は2011年Fearonらにより「通常の栄養療法では完全に回復することができず、進行して機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少(脂肪量減少の有無にかかわらず)を特徴とする多因子性の症候群」と定義された(図4)¹⁾。がん悪液質では全身の炎症性病態によりグレリン-神経ペプチドY(NPY)空腹系を抑制し、食欲低下を引き起こすとされている²⁾。グレリン様作用薬であるアナモレリン塩酸塩は全例調査中間報告³⁾によると投与3週間で32.3%の症例で3%以上の体重増加、61.2%で食欲亢進を認めるなど比較的早期から効果を認める。一方で副作用としては当院では2週間以上の服用症例の中で高血糖・肝障害を経験している。

今回、がん悪液質患者に人參養栄湯との併用を行うことでアナモレリン塩酸塩中断後も副作用なく長期的な食欲低下の改善を認め、また意欲・疲労感の改善など悪液質から離脱し治療継続しえた症例を経験した。なお、3症例とも人參養栄湯に起因する副作用は認められなかった。

人參養栄湯は気血両虚に有効な補剤で、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いる。人參養栄湯ではグレリン応答性もし

図4 がん悪液質の定義と3つのステージ(EPCRC)



くは非応答性のNPY/AgRPニューロンの活性化⁴⁾や加齢に伴う小腸機能低下の抑制⁵⁾が報告されており、この作用が食欲不振の改善に寄与するとされる。人参養栄湯などの補剤では治療効果発現に一定の服用期間を要する⁶⁾ため、早期よりアナモレリン塩酸塩に併用することで早期及び長期の治療効果を得た可能性が考えられた。

他にも人参養栄湯は構成生薬である遠志・人参・陳皮に抗うつ・抗疲労・抗不安の改善効果⁷⁻⁹⁾が報告されており、多因子性の症候群である悪液質の改善には人参養栄湯の投与が望ましい可能性が考えられた。

以上より、化学療法開始後顕著な体重減少や食欲不振がみられた場合、前悪液質もしくは悪液質段階で早期にアナモレリン塩酸塩と人参養栄湯を併用することが一つの選択肢となりうると思われた。アナモレリン塩酸塩終了後も、人参養栄湯のみの継続で食欲不振をはじめ意欲・疲労感の改善など良好な結果が得られたため、人参養栄湯は継続することでより患者のQOL向上に寄与できると考える。

【参考文献】

- 1) Fearon K, et al: Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol* 12: 489-495, 2011
- 2) 青木正博 ほか: がん悪液質の評価と治療 がん悪液質の基礎的研究. *癌と化学療法* 46: 1818-1822, 2019
- 3) エドルミズ®錠50mg特定使用成績調査(全例調査)中間報告2022年6月
- 4) Goswami C, et al: Ninjin-youeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-included anorexia. *Neuropeptides* 75: 58-64, 2019
- 5) 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
- 6) Nakada T, et al: Effects of Kampo medicines on Th1/Th2 balance (Ⅲ) -influence of the duration of administration-. *J Trad Med* 15: 376-377, 1998
- 7) Shin I-J, et al: Preclinical Evidence of Rapid-Onset Antidepressant-Like Effect in Radix Polygalae Extract. *PLoS ONE* 9 (2): e88617, 2014
- 8) 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: 24-25, 2017
- 9) Ito A, et al: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. *Molecules* 18: 10014-10023, 2013

胆道癌術後に人参養栄湯が奏効した2症例

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍外科 (愛知県)

渡辺 伸元、水野 隆史、山口 淳平、尾上 俊介、横山 幸浩、
伊神 剛、砂川 真輝、川勝 章司、江畑 智希

胆道癌に対する根治切除は高侵襲な術式が多く、術後に食欲不振や体力低下をきたす症例をしばしば経験する。本稿では、胆道癌の術後に人参養栄湯による支持療法が有効であった2症例を経験したので報告する。

Keywords 胆道癌、人参養栄湯、体力低下、食欲不振、術後補助療法

はじめに

胆道癌は切除が唯一、根治を期待できる治療手段であるが、胆道癌に対する手術は高侵襲なものが多く、合併症の発生率も高いことが知られている。術後に食欲不振や体重減少、体力低下を訴える患者は少なからず存在するが、これに対する有効な治療は確立されておらず対応に苦慮することも多い。また、このような症例群に対して術後補助化学療法を速やかに導入するには、食欲不振や体力低下に対する早期介入が必要となる。

人参養栄湯は気血両虚に有効な薬剤で、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血に対して適応がある。今回、胆道癌術後の食欲不振や体力低下に対して人参養栄湯を用いた症例について報告する。

症例1 70歳 女性

【現病歴】 卵巣癌再発に対する化学療法および肝細胞癌に対するラジオ波焼灼治療後の経過観察中に、CTで遠位胆管に造影効果を伴う結節を認めた。精査の結果、遠位胆管癌cT1N0M0 Stage Iと診断した。卵巣癌の再発巣は病勢がコントロールされており、胆管癌の根治術を行うこととなった。

【既存症】 非B非C型肝炎変 (Child-Pugh分類 grade A)

【手術】 垂全胃温存膵頭十二指腸切除術

【術後経過】 International study group of pancreatic surgery (ISGPS) grade Bの膵液瘻を認めドレナージを継続し術後31日目にドレナージを抜去した。術後16日目に急性腎障害を伴う重症胆管炎を発症した。胆管炎は抗菌薬治療により改善したが腎機能低下が遷延し術後38日目に退院となった。術後の食事摂取量は術前の1/2から1/3程度

に減少し、退院後も易疲労感と食欲不振の訴えが強くみられたためクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)の内服を開始した。内服開始後1ヵ月で食欲不振と易疲労感は軽減された。体重は術前70kgから退院時60kgまで減少したが、63kgまで回復した。術後10ヵ月経過した現在、新規に出現した肝内胆管癌に対して治療中である(図1)。

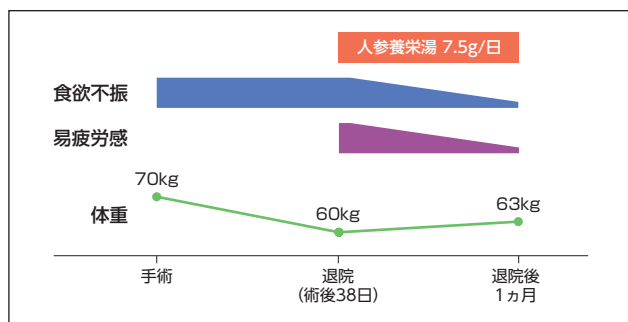
症例2 69歳 男性

【現病歴】 黄疸を主訴に前医受診し、肝門部領域胆管癌と診断され、当科紹介となった。精査の結果、Bismuth II型の肝門部領域胆管癌cT2aN0M0 Stage IIと診断した。肝右葉の門脈塞栓術を行った後、切除の方針とした。

【手術】 肝右葉・尾状葉切除、肝外胆管切除術

【術後経過】 International study group of liver surgery (ISGLS) grade Bの胆汁瘻を認め、ドレナージ治療を継続した。術後18日目に退院し、術後25日目に外来でドレナージ抜去となった。その後にS-1(120mg/日、28日間内服14日間休薬)による術後補助化学療法を開始した。体力低下、食欲減退の訴えがあったため、補助化学療法の施行と同時にクラシエ人参養栄湯エキス細粒(7.5g/日・分3)を投与した。3、4コース目にCommon Terminology Criteria

図1 症例1の術後経過



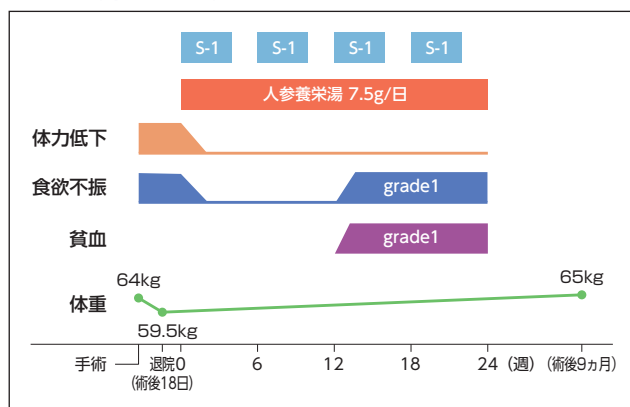
for Adverse Events(CTCAE) grade1の食欲不振、grade1の貧血を認めたのみで、予定通り4コース(24週間)の治療を完遂した。術後9ヵ月経過した現在、再発の兆候なく経過観察中である。体重は術前64kgから退院時59.5kgに減少したが、現在65kgに回復している(図2)。

今回報告した2症例ともに、人参養栄湯投与に起因する有害事象は認められなかった。

考察

胆道癌は根治切除を行ったとしても再発率が高い難治性癌であり、5年で54%、10年で65%が再発すると報告されている¹⁾。しかし、胆道癌はその稀少性から大規模な臨床試験を組むことが難しく、有効な化学療法の開発は他癌に比べて遅れている。長らく胆道癌術後の補助療法に対する有効性は示されず切除のみが標準治療とされてきたが、最近、わが国で行われた無作為化比較試験においてS-1による術後補助化学療法の有効性が示された。今後、日本では胆道癌の術後補助療法としてS-1を行うことが標準治療である。しかし胆道癌に対する外科切除は広範囲肝切除や膵頭十二指腸切除など高侵襲な術式が多いことが特徴で、Clavien-Dindo grade 3a以上の合併症は50~60%と報告されている²⁾。このため、体力の十分な回復までに時間を要し、結果として術後補助化学療法を導入できない症例やたとえ導入できても途中で中止に至る症例が少なから

図2 症例2の術後経過



ず存在する。同じく高侵襲手術となる膵癌において、根治切除に加えて補助療法を完遂することが予後改善につながると報告されている³⁾。胆道癌でも同様に、術後補助化学療法を完遂することが予後改善のために重要と考えられる。その際に障害となるのが体力・気力の低下や食欲不振、化学療法に伴う有害事象である。これらに対して確立された有効な治療はないのが現状である。

人参養栄湯は芍薬、当帰、陳皮、黄耆、桂皮、人参、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成され、補中益気湯や十全大補湯とともに補剤と呼ばれる漢方処方の一つである。効能・効果として病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血と記載されている。人参養栄湯は視床下部弓状核においてグレリン応答性/非応答性のNPYニューロンを活性化し、食欲を促進させることが示された⁴⁾。臨床的には、化学療法に起因する倦怠感⁵⁾、食欲不振⁶⁾、骨髄抑制⁷⁾などの副作用を軽減することが示されており、有望な治療手段として期待される。

従来、膵頭十二指腸切除において肝硬変は非適応因子とされてきた。近年の周術期管理の向上により、現在では肝硬変症例に対しても膵頭十二指腸切除術は行われるようになったが、術後合併症率、死亡率は非肝硬変症例よりも高いとの報告が多い^{8, 9)}。本邦における後ろ向き多施設共同研究では肝硬変症例に対する膵頭十二指腸切除術の死亡率は5.9%であった¹⁰⁾。肝硬変を伴っていた症例1は膵頭十二指腸切除術後、無事退院できたものの、明らかに過大侵襲であった。退院後も高度の食欲不振とそれに伴う体重減少、Performance status(PS)低下が続いたため、人参養栄湯を処方したところ、1ヵ月後には自覚症状の改善を認め、体重も増加傾向に転じた。本症例はT1N0M0 Stage Iの早期癌であったことや術後のPSがやや不良であったこと、腎機能低下の遷延を認めたことから術後補助化学療法は行わなかったが、術後の体力低下、食欲不振に対して人参養栄湯が効果的であった。

症例2は症例1に比べれば軽度であったが、術後に体力低下、食欲不振を認めたため、S-1を用いた補助化学療法と同時に人参養栄湯を処方した。CTCAEでgrade1程度

の食欲不振、血球減少を認めたものの、減量・休薬をすることなく規定の治療を終えることができた。Seitaらの報告¹¹⁾では胆道癌術後のS-1による補助化学療法の治療完遂率は64%であり、人參養栄湯による支持療法が効果的であったと考えられる。

本稿では2症例のみの報告であるが、術後の体力低下や食欲不振、化学療法による有害事象の軽減に対して人參養栄湯が効果的な支持療法になることを示唆しており、さらなる症例の積み重ねが重要と考える。

[参考文献]

- 1) Nakahashi K, et al.: How long should follow-up be continued after R0 resection of perihilar cholangiocarcinoma? *Surgery* 168: 617-624, 2020
- 2) Watanabe N, et al.: A proposal of drain removal criteria in hepatobiliary resection. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 29: 974-982, 2022
- 3) Altman AM, et al.: Completion of Adjuvant Chemotherapy After Upfront Surgical Resection for Pancreatic Cancer Is Uncommon Yet Associated With Improved Survival. *Ann Surg Oncol* 26: 4108-4116, 2019
- 4) 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
- 5) Fukuhara K, et al.: The Effect of Ninjinyoeito for Patients Undergoing Chemotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho* 46: 1033-1037, 2019
- 6) 小田隆晴 ほか: 婦人科癌化学療法による骨髄抑制に対する人參養栄湯の使用経験. *山形県病医誌* 38: 6-9, 2004
- 7) 山本 宝 ほか: 女性性器癌患者の癌化学療法または放射線療法施行中の自・他覚症状、骨髄機能に及ぼす人參養栄湯の臨床評価について. *Oncology & Chemotherapy* 10: 126-134, 1994
- 8) El Nakeeb A, et al.: Impact of cirrhosis on surgical outcome after pancreaticoduodenectomy. *World J. Gastroenterol* 19: 7129-7137, 2013
- 9) Butler JR, et al.: Outcomes of pancreaticoduodenectomy in the cirrhotic patient: risk stratification and meta-analysis. *HPB (Oxford)* 21: 301-309, 2019
- 10) Futagawa Y, et al.: Outcomes of pancreaticoduodenectomy in patients with chronic hepatic dysfunction including liver cirrhosis: results of a retrospective multicenter study by the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 26: 310-324, 2019
- 11) Seita K, et al.: Phase 2 Trial of Adjuvant Chemotherapy With S - 1 for Node-Positive Biliary Tract Cancer (N-SOG 09). *Ann Surg Oncol* 27: 2348-2356, 2020

中等症Ⅱの新型コロナウイルス感染症の後遺症に対する人參養榮湯の処方経験

国立病院機構福岡病院 呼吸器内科(福岡県) 緒方 大聡

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)の後遺症については、いまだ病態が明らかでない点が多く、管理指針が十分に確立されていない。今回、人參養榮湯を開始後にCOVID-19後遺症症状が軽快した症例を4例経験したので報告する。

Keywords 新型コロナウイルス感染症、後遺症、罹患後症状、人參養榮湯

緒言

新型コロナウイルス感染症(COVID-19)に罹患後、2ヵ月以上持続し、他の疾患による症状として説明がつかない症状が、いわゆる「後遺症」と定義される^{1, 2)}。わが国のCOVID-19症例追跡調査の結果によれば、呼吸困難、咳嗽、喀痰といった気道症状や、倦怠感に代表される全身症状は、後遺症として特に頻度が高く、罹患後1年が経過してもなお5%以上の症例で認められたとされる³⁾。COVID-19の急性期加療は日進月歩であり、重症度別、発症後時間経過別の治療戦略が練り上げられてきたのとは対照的に⁴⁾、その後遺症については、いまだ病態が明らかでない点が多く、管理指針が十分に確立されていない。

今回、クラシエ人参養榮湯エキス細粒を開始後にCOVID-19後遺症症状が軽快した症例を経験したので報告する。

症例1 35歳 男性

【主 訴】 労作時息切れ、乾性咳嗽

【既往歴・合併症】 小児喘息

【現病歴】 X年Y月に中等症ⅡのCOVID-19を発症し、近医入院となった。高流量鼻カニューレ(HFNC)による呼吸管理を要したが、デキサメタゾン6mg/日、トシリズマブ、レムデシビル、ヘパリン投与により酸素不要となった。しかし自宅退院後もmMRC grade 3の労作時息切れと乾性咳嗽が持続し、当科紹介受診となった。

【経 過】 X年(Y+2)月にクラシエ人参養榮湯エキス細粒7.5g/日内服を開始したところ、労作時息切れ、乾性咳嗽ともに徐々に改善し、X年(Y+8)月の当科外来再診時の労作時息切れはmMRC grade 1であった。同日にクラ

シエ人参養榮湯エキス細粒を中止した後も症状の再増悪なく経過中である。

症例2 60歳 男性

【主 訴】 倦怠感、乾性咳嗽、労作時息切れ

【既往歴・合併症】 特記事項なし

【現病歴】 X年Y月に中等症ⅡのCOVID-19を発症し、当科入院となった。HFNCによる呼吸管理を要したが、ステロイドパルス療法、バリシチニブ、レムデシビル、ヘパリン投与を開始後、徐々に酸素化が改善した。ステロイドの漸減を進め、酸素投与を中止後に自宅退院としたが、倦怠感、乾性咳嗽、mMRC grade 3の労作時息切れが持続した。

【経 過】 X年(Y+2)月にクラシエ人参養榮湯エキス細粒7.5g/日内服を開始したところ、X年(Y+4)月に労作時息切れがmMRC grade 2となり、倦怠感、乾性咳嗽も軽快した。その後もクラシエ人参養榮湯エキス細粒を継続しており、症状の再増悪なく経過中である。

症例3 57歳 男性

【主 訴】 倦怠感、乾性咳嗽

【既往歴・合併症】 特記事項なし

【現病歴】 X年Y月に中等症ⅡのCOVID-19を発症し、近医入院となった。HFNCによる呼吸管理を要したが、メチルプレドニゾロン2mg/kg/日、バリシチニブ、レムデシビル、ヘパリン投与を開始後、徐々に酸素化が改善した。X年(Y+1)月に酸素投与を中止後、自宅退院となったが、その後も倦怠感、乾性咳嗽が持続し、(X+1)年Y月に当科紹介受診となった。

【経過】 クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日内服を開始したところ、乾性咳嗽が減少した。(X+1)年(Y+4)月にクラシエ人参養栄湯エキス細粒を中止したが、咳嗽が再増悪し、(X+1)年(Y+6)月に再開した。その後、速やかに咳嗽が軽減し、以後同薬を継続している。

症例4 69歳 男性

【主訴】 労作時息切れ

【既往歴・合併症】 鼠径ヘルニア術後

【現病歴】 X年Y月に中等症ⅡのCOVID-19を発症し、近医入院となった。4L/minの酸素投与を要したが、デキサメタゾン6mg/日、レムデシビル投与を開始後、酸素投与中止となり、自宅退院となった。しかしその後もmMRC grade 3の労作時息切れが持続し、X年(Y+1)月に当科紹介受診となった。

【経過】 胸部CTで肺気腫を認め、チオトロピウム/オロダテロール配合剤吸入と併せてクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日内服を開始したところ、X年(Y+3)月に労作時息切れがmMRC grade 2に改善した。X年(Y+5)月にクラシエ人参養栄湯エキス細粒を中止した後も症状の再増悪なく経過中である。

今回報告したいずれの症例においても、薬剤による有害事象は認められなかった。

考察

急性期にHFNCまたは低流量酸素療法を要した中等症ⅡのCOVID-19罹患例4例の後遺症に対してクラシエ人参養栄湯エキス細粒を処方し、その臨床経過を提示した。COVID-19累積発症者数は指数関数的に増加し続けており⁵⁾、後遺症症例数も同様に増加し続けることが予想される。一方で、後遺症の治療戦略に関わるエビデンスは今なお非常に乏しく、COVID-19後遺症はわが国のみならず世界的に重大なhealth burdenとなることが予想される。近年、後遺症の中でも最も頻度が高いものに挙げられる倦怠感、咳嗽、労作時息切れに対して人参養栄湯が有効で

あったとの報告が相次いでいるが⁶⁻⁸⁾、COVID-19の重症度が軽症であった報告がほとんどである。今回、HFNCを要した3例を含む中等症ⅡのCOVID-19症例4例の後遺症において同薬開始後の症状改善が認められ、クラシエ人参養栄湯エキス細粒がCOVID-19の重症度に関わらず一貫した後遺症改善効果を発揮し得ることが示唆された。

COVID-19後遺症としての倦怠感、咳嗽、労作時息切れに対して人参養栄湯が有効であった機序はまだ十分に明らかでない。ただし、人参養栄湯に含まれる五味子に、気道炎症の制御効果¹⁰⁾や倦怠感の改善効果¹¹⁾があることが報告されており、同成分が関与した可能性が考えられる。また、人参養栄湯はグレリン応答性・非応答性いずれの神経ペプチドYニューロンも活性化させることが知られており¹²⁾、これによる食思の改善が全身状態の改善につながり、諸症状の改善にも寄与した可能性も挙げられる。

今回の各症例とも、後遺症の経過が自然軽快である可能性を否定できない。ただし特に症例3においては、クラシエ人参養栄湯エキス細粒を中止した後に症状が再び悪化し、同薬再開後に軽快したため、症状の改善過程が自然軽快であった可能性は低いと考える。わが国の大規模疫学調査において、COVID-19診断3ヵ月後に呼吸困難、咳嗽、喀痰、倦怠感が認められた場合、診断12ヵ月後もなお55.6~71.4%の症例で症状が遷延していた³⁾。これを踏まえれば、実臨床においてこれら後遺症を呈した症例を診療する際に、自然軽快を期待して経過観察を続けるべきではなく、クラシエ人参養栄湯エキス細粒は積極的に検討すべき治療選択肢の一つと考える。

なお、クラシエ人参養栄湯エキス細粒はCOVID-19後遺症のみならず、慢性閉塞性肺疾患症例に対してquality of lifeおよび食思を改善することが臨床試験で示されている⁹⁾。症例4では、COVID-19感染対策のため肺機能検査を施行できなかったが、画像検査で肺気腫を認めており、こちらに起因する症状への介入効果が相まって労作時息切れが改善した可能性が考えられる。

今回、4例の臨床経過より、クラシエ人参養栄湯エキス細粒がCOVID-19後遺症診療において有用である可能性が示唆された。今後、臨床試験等の形で、よりエビデンスレベルの高い知見が集積することが期待される。

【参考文献】

- 1) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き 別冊 罹患後症状のマネジメント 第2.0版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000952747.pdf>
- 2) Soriano JB, et al.: A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 22: e102-e107, 2022
- 3) 厚生労働科学研究成果データベース: 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) の長期合併症の実態把握と病態生理理解明に向けた基盤研究. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/145956>
- 4) 新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) 診療の手引き第9.0版
<https://www.mhlw.go.jp/content/000936655.pdf>
- 5) 厚生労働省: データからわかる - 新型コロナウイルス感染症情報 -
<https://covid19.mhlw.go.jp/>
- 6) 矢数芳英 ほか: 新型コロナウイルス感染後の後遺症 (Long COVID) に人參養榮湯が奏効した1症例. *漢方の臨床* 68: 709-721, 2021
- 7) 平畑光一: 漢方臨床レポート 漢方薬が奏効した新型コロナ後遺症の経験. *phil漢方* 85: 13-15, 2021
- 8) 伊藤智康: 漢方臨床レポート COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して人參養榮湯が奏効した3例. *phil漢方* 85: 10-12, 2021
- 9) Hirai K, et al.: Usefulness of ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *J Altern Complement Med* 26: 750-757, 2020
- 10) Zhong S, et al.: Effects of Schisandra chinensis extracts on cough and pulmonary inflammation in a cough hypersensitivity guinea pig model induced by cigarette smoke exposure. *J Ethnopharmacol* 165: 73-82, 2015
- 11) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. *J Med Food* 17: 28-35, 2014
- 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: 58-64, 2019

反復するめまいを伴う片頭痛に 半夏白朮天麻湯が有効であった3例

大垣徳洲会病院 耳鼻咽喉科頭頸部外科・めまい難聴センター（岐阜県） 青木 光広
薬剤部 磯野 礼果、遠藤 秀竜

反復するめまいを伴う片頭痛は、前庭性片頭痛 (Vestibular Migraine: VM) と診断されるようになり、その治療には各種の片頭痛予防薬が用いられているが、治療効果がないか、副作用で服用できない場合に半夏白朮天麻湯などの漢方薬を用いることがある。本稿では、VM治療に半夏白朮天麻湯を用いることで症状の改善が得られた3症例を供覧し、VM治療における半夏白朮天麻湯の使用について考察した。

Keywords 前庭性片頭痛、半夏白朮天麻湯、めまい

はじめに

反復性めまいを伴う片頭痛はいままでも報告されているが、2012年に前庭性片頭痛 (Vestibular Migraine: VM) として、診断基準が制定された。VMの生涯罹患率は全人口の1%、女性に多く、全世代で発症する。5分から72時間程度続く中等度以上のめまい発作が5回以上反復し、拍動性頭痛や光過敏、閃輝暗点など片頭痛関連症状が少なくともめまい発作の50%に伴う場合にはVMと診断される(図)¹⁾。

治療としては片頭痛に対する生活指導と、片頭痛予防薬であるカルシウム拮抗薬、β遮断薬、Selective Serotonin Reuptake Inhibitors(SSRI)、パルブロ酸、calcitonin

図 前庭性片頭痛の診断基準¹⁾

1. 前庭性片頭痛 (vestibular migraine)
 - A. 少なくとも5回の中程度から重度の前庭症状の発作が5分から72時間続く
 - B. 現在あるいは過去にICHD (International Classification of Headache Disorders, 国際頭痛分類)の前兆のない片頭痛あるいは前兆のある片頭痛の診断基準を満たした頭痛がある
 - C. 前庭発作の少なくとも50%に次の一つ以上の片頭痛兆候がある
 - ・ 次のうちの二つ以上の特徴を持つ頭痛
 - 片側性、拍動性、中等度から重度の痛みの強さ、日常動作による痛みの増悪
 - ・ 光過敏と音過敏
 - ・ 視覚性前兆
 - D. 他の前庭疾患やICHDの診断基準にあてはまらない
2. 前庭性片頭痛疑い (probable vestibular migraine)
 - A. 少なくとも5回の中程度から重度の前庭症状の発作が5分から72時間続く
 - B. 前庭性片頭痛の診断基準のBまたはCのうち一つのみ該当する (片頭痛既往または発作中の片頭痛兆候)
 - C. 他の前庭疾患やICHDの診断基準にあてはまらない

gene-related peptide(CGRP)抗体薬が用いられている^{2,3)}。また、こうした薬の効果がないか、副作用で服用できない場合には漢方薬を用いることがある。

本稿では半夏白朮天麻湯が有効であったVM症例を報告する。

症例1 66歳 女性

【主 訴】 頭痛、反復する浮動性めまい

【既往歴】 片頭痛、発作性心室細動、脂質異常症

X年3月、頭痛ならびに眼前がちかちかして、新聞が読みづらくなるとともに、浮動性めまいが出現した。その後も、買い物中に突然起こる浮動性めまいと頭重感があり、うずくまって休むことが頻回に起こるようになった。近医内科でバタヒスチンメシル酸塩(12mg×3/日)が処方されていたが改善なく、X年5月に当科を受診した。聴力は正常であったが、頭振り眼振検査で左向き水平性眼振を認めた。めまい以外の小脳・脳神経症状はなく、ロンベルグ徴候は陰性であった。MRIでは軽度のラクナ梗塞とともに左副鼻腔炎を認めた。下肢の冷えとむくみが著明で厚手の靴下を常に使用していた。

そこで、クラシエ半夏白朮天麻湯エキス細粒(3.75g×2/日)を処方した。服用1ヵ月で頭痛ならびに頭重感、足のむくみも軽快した。本漢方薬以外の処方はしていなかったが副鼻腔炎症状も軽度改善した。

X年8月以降、めまい症状も消失し、頭振り眼振も認めていない。

症例2 56歳 女性

【主 訴】 頭痛、反復する回転性めまい、左耳鳴(ポンポン音がする)、鼻汁

【既往歴】 片頭痛

X年12月、誘発なく起こる数時間程度のめまい発作を月1~2回反復するようになった。以前から頭痛も頻回に出現しており、頭痛薬が高頻度で使用されていた。頭痛とともに左耳にポンポンという耳鳴りを感じていた。さらに鼻汁があり、前医では抗めまい薬、抗アレルギー薬に呉茱萸湯(2.5g×3/日)が処方されていた。しかし、すべての症状が続くため、X+1年4月に当科を受診し、聴力は正常で、眼振など神経所見に異常を認めなかった。

VMの予防治療として、ロメリジン塩酸塩(5mg×2/日)を投与するも効果なく、頭痛の訴えも強かったため、呉茱萸湯(2.5g×3/日)にクラシエ半夏白朮天麻湯エキス細粒(3.75g×2/日)を併用して処方した。その後、耳鳴の大きさともめまい頻度が徐々に減少し、同年6月には頭痛薬をほぼ服用しなくなるとともに、めまい発作も消失した。

症例3 42歳 女性

【主 訴】 頭痛、反復する浮動性めまい、右耳閉感

【既往歴】 片頭痛

X-4年8月、頭痛を伴う浮動性めまいに襲われ、3日間ほど寝込んでいた。その後も月1回程度、同様の発作があった。近医の耳鼻咽喉科でベタヒスチンメシル酸塩(12mg×3/日)を処方されていたが効果は限定的であった。右耳閉感も出現するようになり、X年9月に当科を受診した。聴力検査は正常であり、自発眼振も認めなかった。頭痛は拍動性で、時に閃輝暗点も伴っていたため、片頭痛予防として、ロメリジン塩酸塩(5mg×2/日)を2ヵ月投与した。しかし、頭痛、めまいともに改善を認めなかったため、クラシエ半夏白朮天麻湯エキス細粒(3.75g×2/日)に変更した。

服用開始1ヵ月で頭痛頻度は減少し、それ以降は頭痛薬をほとんど使用しなくなった。また、X+1年10月までめまい発作はなく、耳閉感も軽快している。

今回提示した症例はいずれも、半夏白朮天麻湯によるものと思われる副作用は認められなかった。

考 察

VMはメニエール病や良性発作性頭位めまい症(Benign Paroxysmal Positional Vertigo : BPPV)との鑑別が難しく、メニエール病やBPPVがVMに併存していることも多い。さらに、VMは頭部、眼球運動および姿勢変化に伴うふらつき、嘔吐を伴う自発的なめまい発作、光過敏に伴う目の焦点不良、音過敏を伴った耳鳴り、平衡障害、運動失調、頸部筋攣縮に伴う頸部痛、空間認知能力低下に伴う混乱、不安やパニックなど症状が様々である点も診断を難しくしている。VMにおけるめまい発症機序として、遷延する椎骨脳底動脈系である上前庭動脈の血管収縮による虚血、神経ペプチドなどの放出による卵形嚢および上前庭神経における神経原性炎症に起因する障害、さらに神経原性炎症により二次的に生じた内リンパ水腫などが推察されている^{1, 2, 4)}。

VMは片頭痛と同様に月経周期で起こりやすく、ストレスや睡眠リズムの不良、アルコールや食事(チョコレート、チーズ、グルタミン酸ナトリウム)、天候不順、激しい光や音が誘発因子として挙げられている。頭痛発作にはトリプタン製剤、アセトアミノフェンや非ステロイド性抗炎症薬が有効であるが、頭痛およびめまい発作が頻回に生じる場合には予防治療を行うことが必要となり、従来の治療では効果がないケースも少なくない。また、前庭リハビリテーションは前庭片頭痛に関連した症状の軽減や機能回復に有効であるとされるが、臨床におけるエビデンスは乏しい^{1, 4)}。

当院ではめまいや頭痛の標準治療に効果がないか、副作用で服用できない患者に対して漢方薬を使用することがあり、半夏白朮天麻湯を第一選択としている。

頭痛ガイドライン(片頭痛の章)にも記載されている半夏白朮天麻湯は、「脾胃論」を出典とし、胃腸虚弱により生じる頭痛やめまいに用いられる⁵⁾。今回使用したクラシエ社の半夏白朮天麻湯は六君子湯(人參・白朮・茯苓・甘草・生姜・大棗・陳皮・半夏)から甘草・大棗を除き、沢瀉・天麻・蒼朮・黄耆・乾姜・黄柏・麦芽を加えた生薬構成である。人參・白朮・蒼朮・茯苓・黄耆は消化吸收機能を高める。また、生姜・陳皮・半夏には中枢性および末梢性に作用する鎮嘔作用がある。半夏は中枢性の制吐・鎮静作用を持つことで、胃腸機能を高め、自律神経失調を緩解させる作用がある。陳皮・生姜には痰や湿を除く作用や気の滯

りをスムーズにする効果があり、さらに半夏がそれを増強する。天麻はめまいを鎮め頭痛を治す主薬であり、天麻の主成分であるガストロジンは中枢神経系に作用する鎮静・鎮痛作用をもち、前庭系のめまい症状や機能回復に有効であることが動物実験で報告されている⁶⁾。したがって、痰飲が上衝しているめまい・頭痛にはより効果的と思われる。

末梢性めまいに対して、半夏白朮天麻湯は抗めまい薬であるベタヒスチンメシル酸塩との比較試験で同等の効果を認め、75歳以上の症例、特に胃腸虚弱のあるものに有効であったと報告されている⁷⁾。また、他の報告では、雨の日あるいは雨の前日に頭痛、立ち眩み、めまいが起こりやすい患者に半夏白朮天麻湯は有効で1～2ヵ月以内の服用で症状が消失した⁸⁾。VMに対する漢方治療の有効性を示す臨床研究はなく、本稿で提示した症例のように半夏白朮天麻湯の単独、あるいは呉茱萸湯との併用はVMの症状軽減に有効と思われる。

【参考文献】

- 1) Lempert T, et al.: Vestibular migraine. *Neurol Clin* 37: 695-706, 2019.
- 2) 室伏利久: 前庭性片頭痛 (片頭痛関連めまい). *Equilibrium Res* 77: 525-531, 2018.
- 3) 柴田 護: CGRPの関与を含めた片頭痛病態の多面性について. *診療と新薬* 57: 961-969, 2020.
- 4) Dieterich M, et al.: Vestibular migraine: the most frequent entity of episodic vertigo. *J Neurol* 263: 82-89, 2016.
- 5) 今井昇治: 天麻. *伝統と医療* 2: 1-6, 1996.
- 6) Zhanga XY, et al.: A comparative study of vestibular improvement and gastrointestinal effect of betahistine and gastrodin in mice. *Biomed Pharm* 153: 113344, 2022.
- 7) 新井基洋: めまい集団リハビリテーションと漢方製剤の併用療法—半夏白朮天麻湯の有用性に関する検討(第一報)—. *漢方と最新治療* 24: 233-240, 2015.
- 8) 呉 明美: めまい. *Horm Front Gynecol* 26: 61-65, 2019.

ストレスで生じた症状に対し柴胡加竜骨牡蛎湯が有効、 効果を示した4ケース

荻窪胃腸クリニック(東京都) 森 三樹二

柴胡加竜骨牡蛎湯には、鎮静作用の生薬が多く含まれ、動悸、焦燥感の患者に対し臨床でも処方されている。今回、それらの症状を有した患者に対し、有効、効果を認める機会があったので症例を提示して報告する。そして考察には、各症例のその後の経過も記した。

Keywords 柴胡加竜骨牡蛎湯、動悸、焦燥感、パニック障害、呑気症

はじめに

「柴胡加竜骨牡蛎湯」は、漢方の古典といわれる中国の医書「傷寒論(ショウカンロン)」に記載されている薬方であり、柴胡(サイコ)、半夏(ハンゲ)、黄芩(オウゴン)、竜骨(リュウコツ)、牡蛎(ボレイ)、人参(ニンジン)、大棗(タイソウ)、茯苓(ブクリョウ)、大黃(ダイオウ)、生姜(ショウキョウ)、桂皮(ケイヒ)の11種類の生薬が含まれ、そのうち上記の柴胡から大黃までの9種類の生薬が鎮静作用を有している(図1)¹⁾。漢方薬の生薬は、植物性、動物性、鉱物などの天然物を加工して作り、ほとんどが植物性の生薬である。この柴胡加竜骨牡蛎湯には、竜骨と牡蛎の2種類の動物性生薬を含んでおり、興味深い漢方薬である。

1) 竜骨(図2:a)とは

んっ、竜の骨?昔、恐竜の化石であると考えられていたらしいが、竜骨とは大型哺乳動物の化石化した骨で、主成分は炭酸カルシウムである。無味無臭であり、中枢神経抑制作用²⁾を有する。

2) 牡蛎(図2:b)とは

カキ(イタボガキ科に属する二枚貝の総称)の貝殻で、主成分は炭酸カルシウムである。無味無臭で、鎮静、利尿、制酸作用を有する^{3,4)}。牡蛎を含む漢方

は他に、桂枝加竜骨牡蛎湯、柴胡桂枝乾姜湯、安中散などがある。

柴胡加竜骨牡蛎湯の効能・効果は、「精神不安があって、どうき、不眠などを伴う次の諸症：高血圧の随伴症状(どうき、不安、不眠)、神経症、更年期神経症、小児夜なき」とある。精神神経症状に用いられる漢方薬には様々なものがあるが、加味帰脾湯は虚証に対し、柴胡加竜骨牡蛎湯は実証に対し使用することが多い。当漢方薬の投与で、高血圧の随伴症状(動悸、不安、不眠)が改善された報告⁵⁾はもちろん、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、イライラなどの症状が改善されたという報告⁶⁾などもある。

ストレスの多いこの世の中、プレッシャーや不安で、動悸、イライラ、不眠、うつなど、さまざまな症状を呈し、抗不安薬や睡眠薬などを内服することも多い。今回は、ストレスから生じた症状や疾患、以下の4つのケースに対し、柴胡加竜骨牡蛎湯が有効、効果を認めたと思われた症例を経験したので、それぞれを提示したい。本症例では、クラシエ柴胡加竜骨牡蛎湯エキス細粒6.0g/日・分2を投与している。

- ① 動悸、焦燥感を自覚した症例に対して
- ② 不安感を悪化させることなく、抗不安薬を減量できた症例
- ③ パニック障害の発作への不安感に対して
- ④ 不安感、焦燥感を起因とする呑気症の症例に対して

図1 柴胡加竜骨牡蛎湯

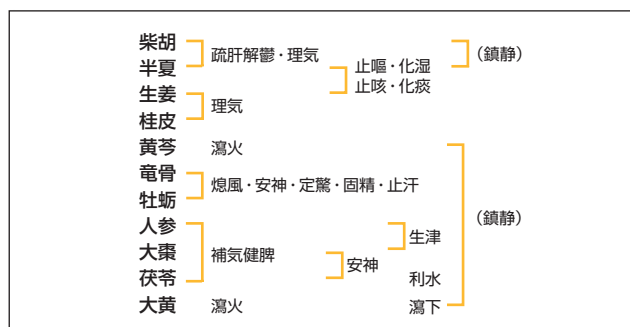


図2 竜骨・牡蛎



症例提示

症例① 動悸、焦燥感を自覚した症例に対して

43歳 女性。身長153cm、体重53kg、BMI 22.6。

睡眠障害でゾルピデム酒石酸塩錠10mg 0.5～1錠/日を内服されていた患者である。少し前から仕事で毎週プレゼンがあり、少しずつ動悸、焦燥感、背中のザワザワ感が強くなってきた。柴胡加竜骨牡蛎湯を説明して投与開始となった。内服開始2週後から症状が軽減し、気分が落ち着いているという。

症例② 不安感を悪化させることなく、抗不安薬を減量できた症例

55歳 女性。身長156cm、体重51kg、BMI 21.0。

心窩部痛にて近医で上部消化管内視鏡検査、腹部超音波検査、CT検査が施行されたが、異常所見はなかった。安中散が処方され、内服を続けていたが、胃痛は軽快されず当院を受診した。ファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物を処方し、胃痛時にはジアゼパムを頓服とした。さらに家庭内のストレス、心配事で日中にも動悸、不安感があり、不穏な状態であったため、アルプラゾラム0.4mg 1錠/日の内服を開始した。また、以前から入眠障害でゾルピデム酒石酸塩錠5mg 1～2錠/日を内服しており継続とした。徐々に胃痛は軽減、消失したため、初診から2週後には、ファモチジン、ブチルスコポラミン臭化物、ジアゼパムを終了した。安中散、アルプラゾラム、ゾルピデム酒石酸塩の内服のみを継続し、初診から2ヵ月後に動悸は消失していたが、また胃痛が出るかもという不安感があり、アルプラゾラムの内服が止められなかった。しかしその後、本人からアルプラゾラムの内服を減らしたいという希望もあり、安中散に代え、柴胡加竜骨牡蛎湯を内服開始した。投与開始2週後には、まだアルプラゾラムの減量はできなかったが、内服開始1ヵ月後には0.5～1錠/2日に減量できていた(図3)。

症例③ パニック障害の発作への不安感に対して

41歳 女性。身長158cm、体重57kg、BMI 22.8。動悸なし。睡眠障害なし。

数日前から1日に数回、下痢を認めたとのことで当院に来院した。以前から時々胃腸症状を起こすことはあったという。ラベプラゾールナトリウム、酪酸菌配合錠、ブチルスコポラミン臭化物を処方した。また、10年ほど前からパニック障害があり、妊娠する6年前まで、近医より、スルピリド、クロチアゼパムを処方されていた。最近では、

子供の入学や家庭のことで、ストレスが多く、またいつ発作を起こすか、毎日不安に過ごしていると言う。少しでも不安に過ごしているのが軽減するのであればと思い柴胡加竜骨牡蛎湯を説明し、本人も、漢方薬なら、ぜひ試したいとのことで内服を開始した。1ヵ月後に受診した際、初診時に認めていた胃腸症状は数日で改善しており、また、当漢方薬の内服で、日々の不安はかなり軽減され、気持ちも落ち着いて過ごされていたとのことである。いい感じ、と本人の声である。この間、パニック発作はなかった。

症例④ 不安感、焦燥感を起因とする呑気症の症例に対して

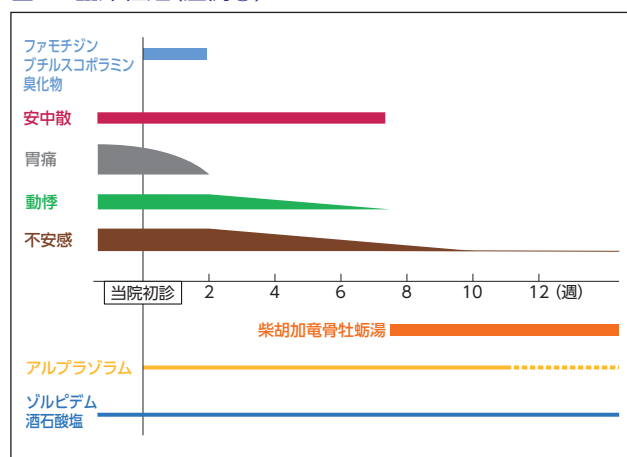
26歳 女性。身長156cm、体重54kg、BMI 22.2。便秘なし。動悸なし。睡眠障害なし。

半年前から夕食後にだけ10回以上、暖気(げっぷ)をしないと嘔気を催し、排ガス(おなら)も多く、翌朝には胸やけも認めるようになり当院を来院した。日々、残業が多く、仕事がこなせるかどうかという不安感、焦燥感を自覚しており、帰宅が21～22時頃、その後に夕食を摂取、22～23時頃に就寝と忙しく、食事の摂取スピードが速い。柴胡加竜骨牡蛎湯の内服に加え、胸やけに対しては当漢方薬だけでは改善が難しいと考え、ラベプラゾールナトリウムも投与した。

3週間後の受診時では、不安感、焦燥感は軽快していることを自覚しており、排ガスは軽度ではあったが、暖気と胸やけはかなり改善し、喜んでいた。

症例1、症例2、症例3、症例4ともに薬剤に起因する副作用は認めなかった。

図3 臨床経過(症例②)



考察

柴胡加竜骨牡蛎湯には鎮静作用を含む生薬が多く含まれ、ストレスで生じる諸症状に効果を見る。今回、柴胡加竜骨牡蛎湯の投与が有効、効果ありと考えられたいくつかのケースを提示してみた。

まず症例①は、プレッシャーで生じた動悸や焦燥感を自覚していた患者であり、柴胡加竜骨牡蛎湯の内服約2週間後から症状の軽快を認めた。他の同様な患者でも投与開始から効果を認めるまでには1~2週間は要しており即効性はなかった。また、本症例では睡眠障害に対し睡眠薬を内服していたが、その減量もなく、睡眠障害に対しての柴胡加竜骨牡蛎湯の効果は不明であった。本症例のその後であるが、しばらく漢方薬の内服を続けていたが、長期にわたった週一回のプレゼンも終わり、動悸や焦燥感が自然と収まり、内服を終えた。

症例②では、2018年には向精神薬処方⁷⁾の適正化⁷⁾で診療報酬改定もあり、ベンゾジアゼピン系抗不安薬の減量ができればと考え、柴胡加竜骨牡蛎湯の投与を試みた。当漢方薬の追加投与から1ヵ月後、不安感の悪化はなくアルプラゾラムの内服量、頻度が軽減できた。当漢方薬の効果は即効性ではないためか、減量できるまでに少し時間は要した。睡眠障害に対しては、症例①同様、睡眠導入剤を内服しており、減量もできなかったため、不眠に対しての当漢方薬の効果は不明であった。本症例のその後であるが、パートを始め、緊張することが多くなり、アルプラゾラムの内服量が、元に戻ってしまった。本人から一度、当漢方薬の内服をやめてみたいと言われ、一旦内服を休薬とした。最近また、パートも慣れて、落ち着きつつあるので、当漢方薬を再開したい、という希望があり、再開し始めたばかりである。

症例③では、いつパニック発作が出るかという不安に対して、当漢方薬は効果を示した。しかし、パニック発作の予防としての柴胡加竜骨牡蛎湯の効果に関しては、パニック発作がいつ発症するかを特定するのは困難なため、たとえ当漢方薬を内服中に発作がなかったからといっても、抑制効果があったとすることはできない。当漢方薬には抑制効果はあると考えているが、証明するにはさらに多くの症例を検討する必要がある。パニック症における薬物療法での再発率は20~85%、寛解率は20~50%であるという報告があり⁸⁾、再発しやすい疾患である。当漢方薬は即効性がないため、発作時に内服しても恐らく効果はない。発作を自覚するまで長期に内服することになるのであろうか。当症例のような、発作がいつ発症するかという不安感を軽減するにはよい。2ヵ月間、当漢方薬を内服していたが、

自然と受診しなくなった。しかし最近、胃腸症状で来院された際(当漢方薬の内服がなくなって3ヵ月後)、今まで大丈夫だった電車での移動が、不安で急にできなくなり、心療内科を受診していることを聞かされた。

症例④は、呑気症に対し当漢方薬を投与し効果を認めた症例である。呑気症はストレス、神経症が大きく関与している。本症例は、日々仕事に追われ、仕事をこなすことができるかという不安感と焦燥感を抱きながら、多忙な状態で生活をされていた。当漢方薬の内服で、不安感、焦燥感の軽減とともに、想像以上に呑気症の症状が改善された。その後、排ガスも軽快し、2ヵ月強内服を継続していたが、症状の軽快で受診されなくなった。内服を終え2ヵ月後、再度、症状が悪化し受診された。相変わらず仕事が忙しく、受診ができなかったとのことであった。同処方経過を見ている。

まとめ

1. 柴胡加竜骨牡蛎湯は、動悸、焦燥感、不安感を軽減し、また呑気症に効果を有した。
2. 当漢方薬の追加投与でベンゾジアゼピン系抗不安薬の内服薬の減量は可能であった。
3. 即効性はなかった。
4. 睡眠薬の内服中であつた本症例において、当漢方薬の追加投与では、さらなる睡眠障害への効果は不明であった。

最後に

当漢方薬は内服開始して直ぐには効果を認めないため、症状が比較的軽く、症状が強くなる前の早めの段階の投与が良いであろう。睡眠障害に対しても、一般的な睡眠薬を、まだ内服治療をしなくて良いかな、という段階から当漢方薬を開始するとよい。

【参考文献】

- 1) 安井廣迪:「臨床応用漢方処方ガイド」東洋紙業(2015)
- 2) 平松 緑 ほか: 柴胡加竜骨牡蛎湯の脳内カテコールアミンおよびセロトニンに及ぼす効果. 基礎と臨床 14: 4591-4593, 1980
- 3) 根本幸夫:「漢方294処方生薬解説 その基礎から運用まで(第2版)」じほう(2018)
- 4) 三浦於菟:「新装版 実践漢薬学(第2版)」東洋学術出版社(2014)
- 5) 新井 信: 日常診療に活かす漢方. CURRENT THERAPY 18: 211-214, 2000
- 6) 楠部潤子: 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. phil漢方 91: 28-30, 2022
- 7) 2018年3月5日 平成30年 厚生労働省告示第43号 診療報酬の算定方法の一部を改正する件(告示) 別表第1(医科点数表)
- 8) 桑原秀樹 ほか: パニック障害に対する薬物療法終了の基準とその方法. 臨床薬理 17: 489-498, 2014

お詫びと訂正

phil漢方 96号(2023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。

漢方臨床レポート「酒酸に起因するほてりに対する白虎加人参湯の使用経験」

p.17 右段下から8行目「**人参**・知母には熱を冷ます作用があり、・・・」

誤) 人参 ⇒ 正) **石膏**

知っておきたい 補中益気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 内外傷弁惑論

補中益気湯の出典は、『内外傷弁惑論』(李東垣・1247年)である。

効能・効果

元気がなく胃腸のはたらきが衰えて疲れやすいものの次の諸症：虚弱体質、疲労倦怠、病後の衰弱、食欲不振、ねあせ

補中益気湯創方の背景

補中益気湯創方の背景が『内外傷弁惑論』に記されている。1232年、当時、李東垣が滞在していた金の首都である開封が蒙古軍に数ヶ月間包囲され、100万人もが熱病を発症し、多くの人命が失われた。李東垣は、通常の外感病の治療は無効であったことから、病態の本態は内傷であると考えた。

そして、李東垣の代表的な著作である『脾胃論』で、なぜ外感以外の機序で発熱をするかということについて述べている(飲食が不節制、寒温が不適切のために脾胃が障害される。喜怒憂恐が元気を損耗する。脾胃の気が衰え、元気が不足すると、心火が独り盛んとなる。心火は陰火である。下焦より起こり、その系は心に繋がる。心が主令しないと相火がこれに代わる。相火は下焦の包絡の火である。元気の賊である。火と元気は両立できない、一方が勝れば一方は負ける。脾胃気虚すれば、腎に下流し陰火はその土位に乗ずることが出来る)。

相火論

漢方において、体の熱の源は心に宿り主に意識の清明さなどにかかわり全身を統括する「君火」と、腎・命門に宿り君火の命令下に身体活動を支える「相火」の二つが想定されていた。そして、相火は時に勝手に暴走し、邪的な性質

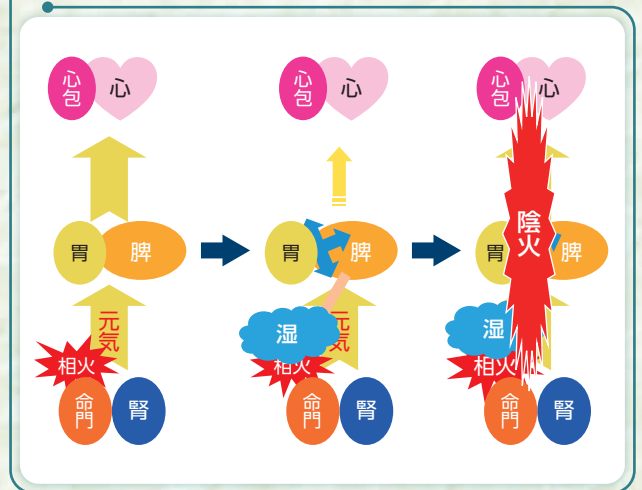
を帯びることもあったと考えられていた。

また、「陰火」については当時の一般語として、地熱・水中発光を意味し、相火が体の奥で燃え盛る姿を示す用語として用いられたことが指摘されている¹⁾。

李東垣の陰火説(図1)

腎から上昇する元気が脾胃で食物の気と合わさり、本来ならば心に上昇して「君火」となるが、飲食・寒温の不摂生が生じると脾胃の気が消耗して元気が上昇しなくなり、たまった湿が腎に下流して「相火」に覆い被さるような状況になる。そのため「陰火」が上昇し、全身に激しい熱を生じ、と述べられている。

図1 李東垣の陰火説



甘温除大熱法

これらの説から、内外傷弁惑論や脾胃論の中で補中益気湯をどのような理由で作ったのかを述べた「立方本旨」の内容を読み解くことができる(参考 図5: 33頁参照)。

補中益気湯と類縁処方との関係 - 『益気健脾』の方剤の組み立て

益気健脾の基本骨格である【白朮+茯苓】に、脾胃を守る大棗+生姜、甘草と、人參を加えると四君子湯となり、さらに和胃化痰の陳皮・半夏を加えると六君子湯となる。四君子湯に黄耆、柴胡・升麻、陳皮、当帰を加え、気を下げる働きを持つと考えられる茯苓を除くことで、強気に補気しつつ上向きのベクトルを強めた組成が補中益気湯である(図2)。

● 六君子湯(図3)

脾気虚を背景に痰湿や胃気滞が合併している病態に用いる処方である。消耗に伴う食欲不振、消化吸収能力の低下、上腹部不快感や嘔気が生じる場合に用いる。

● 加味帰脾湯(図3)

心血虚、脾気虚があるところに肝の気滞や熱が合併した

図2 『益気健脾』の方剤の組み立て

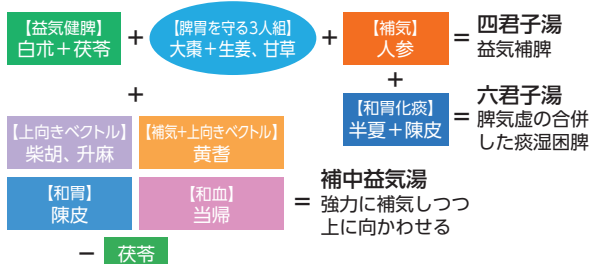


図3 補中益気湯の類縁処方

六君子湯



脾気虚：消耗に伴う、消化吸収力低下、食欲低下
胃気滞：胃もたれ、上腹部膨満感、嘔気
痰湿：湿度の上昇、油もの、水分摂取、飲酒で増悪する、上腹部不快感

加味帰脾湯



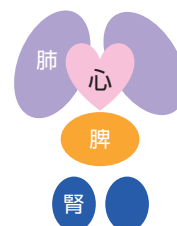
心血虚：病的不安(予期不安)、熟眠障害
気虚：疲れ、消耗、エネルギー不足
肝の気滞：イライラ、抑うつ
気の熱化：易怒、興奮などの陽性症状

十全大補湯



気虚：疲れやすい、組織の活力低下
血虚：栄養不足、皮膚・髪が乾燥・脆い
腎虚：消耗・老化

人參養栄湯



脾気虚：考えがまとまらない、疲れやすい
肺気虚：息切れ、慢性咳嗽、身体表現性障害
心血虚：病的不安(予期不安)、熟眠障害

病態に対し、心血と脾気を補い、熱を発散させる処方である。消耗に伴いエネルギー不足と病的不安感、焦燥感、熟眠障害、胸や顔のほてりなどの症状があるときに用いる。

● 十全大補湯(図3)

気血両虚と腎虚、冷えが合併している病態に用いる処方である。消耗や老化による栄養状態の悪化、倦怠感、組織の活力の低下、消化吸収機能の低下を温めながら気・血を供給・分配する。

● 人參養栄湯(図3)

十全大補湯に近い処方だが、特定の臓腑(脾・肺・心)に指向性の高い処方であり、慢性の息切れ、体重減少、フレイル・サルコペニアに加えて不眠、病的不安感、身体表現性障害などの症状に用いる。

古典に見る補中益気湯の臨床応用

『万病回春』補益門

『万病回春』補益門では、「消耗・倦怠感が生じているときに、何らかの熱性症状が生じている、もしくは何らかの感染症に罹患していても通常の瀉法では治療が難しい場合に用いる」ことが記されている。

『医方口訣集』(江戸：長沢道寿)

長沢道寿は『医方口訣集』で補中益気湯の使用方法を提案している。

- 内傷病で頭痛、悪寒発熱、往来寒熱、体が痛く、口が

知っておきたい補中益気湯の基本と臨床のポイント

乾き、外感病のようだが内傷不足の兆候があれば使用する。

- 虚弱な人が内傷に合併して外傷を発症した場合に内傷が重い者ではこの方剤を主にして六経弁証に従って随証加減して使用する。また、外感が重い者ではまず外感の処方を使用し、その後に本処方を使用する。
- 壮健な人でも発汗・吐下の治療をしてもまだ治らない者に使用する。
- 慢性化したマラリア、下痢・咳嗽など陽気が下陥した者に使用する。
- 手足などが萎縮し痛み、半身不随、体に虫が這うような不随運動などは脾胃虚であり、一般には中風として治療するときも脈をみて使用する。
- 夕方から発熱、尿が出し渋る、大便が乾燥し便秘、舌に裂紋が走り口が乾き、自汗・寝汗が出るのは陰血の不足で、この処方に八味丸や地黄丸料(六味地黄丸料)を併用する。

『百方口訣集』(江戸：津田玄仙)

津田玄仙は補中益気湯の使用の指標になる8つの症状(言語軽微、眼精無力、脈散・大・無力、手足倦怠、食に滋味を失す、口に熱湯を好む、口中に白沫、臍に動悸)を提案している。しかも、8項目中の2~3項目があれば補中益気湯を用いて構わないとも述べている。

補中益気湯の応用範囲

補中益気湯の応用範囲は広く、現代中国では胃下垂・子宮下垂・重症筋無力症・糖尿病・メニエール病・内痔核・不眠・低血圧・習慣性流産・慢性肝炎・慢性腎炎・癌・敗血症など様々な病態に用いることが報告されている。

本邦でも『古今方彙』(江戸：甲賀通元)において、収載された全280病門(1,894方剤)の中で補中益気湯は最多の72病門(89回)に使用されており、わが国では“医王湯”とも称されている。

補中益気湯の効能と臨床応用

補気昇陽(図4)

- 症例1 75歳 男性。主訴：倦怠感、食欲不振。

COPDで在宅酸素療法中であり、肺炎に罹患して入院

した。抗菌薬による加療で肺炎は治癒したが、倦怠感、息切れ、食欲不振が持続し、退院2週間後も食欲は1/5程度が持続していた。脾肺不足と弁証し補中益気湯を処方したところ、約1週間の経過で食思が改善した。

- 症例2 77歳 女性。主訴：頻回の転倒、下痢。
4年前からパーキンソン病で加療中。

頻回の転倒(この1年は3回/日)と、3ヵ月前から下痢がほぼ毎日続いていた。倦怠感があり力が入りにくい、食欲もあまりわからない、息切れ、体は冷える、脈は両側虚、舌はやや淡・苔薄白である。中気下陥と弁証した。補中益気湯の服用開始約2週間で下痢は1行/3日程度に減少した。転倒の頻度も減少し、約4週間の服用で1回/2~3週間にまで改善した。

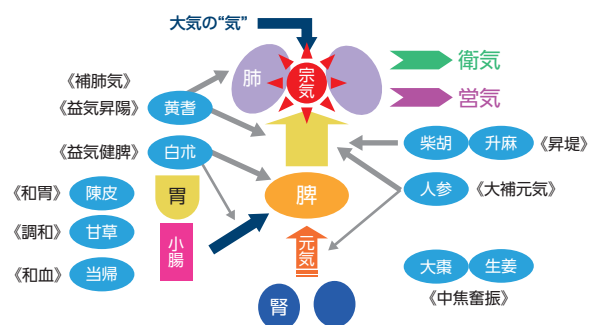
- 症例3 64歳 男性。主訴：水様下痢。
クローン病で腸管切除され短腸症候群。

尿管結石に伴う腎後性腎不全で入院し、尿管ステント留置で腎不全は改善した。5~6行/日程度だった水様下痢が入院後から10回/日程度に増悪し、水様下痢でふらつきがある。脾气虚で気が上昇できない中気下陥の病態に補中益気湯を、さらに水様下痢で手足も冷たく尿量低下の循環障害を伴う状況で脾と腎の陽気の不足に真武湯を用いた。補中益気湯の服用によって水様下痢が著明に減少し、さらに真武湯の併用で便は普通便に近くなった。

図4 補中益気湯の効能と臨床応用①

【効能】補気昇陽
【病態】中気下陥

【症状】倦怠感、立ちくらみ、腹部の下垂感、息切れ、声に力がない、眼に力がない、食欲不振、温かい飲み物を好む、脈無力、寸関脈無力、臍に動悸



甘温除熱・補気昇陽 (図5)

● 症例4 28歳 女性、主訴：発熱、倦怠感、寝汗。

SLE疑いで経過観察中。

仕事で無理をして2日間の徹夜後から微熱(37℃台前半)と倦怠感、寝汗が出現し、2週間経過後も改善しなかった。症状は、口渇感、食欲不振があり、脈散大、按じて無力、目に力がない。気虚発熱と弁証し、補中益気湯を処方したところ、約3日で解熱し、寝汗が出なくなった。その後、食欲不振、倦怠感も改善した。

補気内托 (図6)

補中益気湯には体表面、もしくは肺における気の不足のために、体表面の外邪を取り除くことができない、もしくは皮膚で肉芽が上がらないものに対する作用を期待した用い方もある。

現代医学においても、慢性創傷患者の治癒機転の改善効果、肺MAC症患者に対する改善効果が報告されている^{2,3)}。

循環に対する補中益気湯の効果

補中益気湯を用いる際に腎の働きも助けるような方剤を用いると、難治性の病態に対して有利に働くことがある。

● 症例5 89歳 女性。主訴：下肢のむくみ、呼吸苦。

重症動脈弁狭窄症があり、頻回の失神発作と心不全が出現していた。SBP \geq 140mmHgで心不全となり、 $<$ 100mmHgで失神する。補中益気湯と降圧利尿薬などを内服中だが、2週間前より下肢の浮腫が増悪し、元気がなくなり、徐々に食事量低下、食事後や入眠中に呼吸苦を訴えるようになった。呼吸終末の喘鳴、脛骨前面浮腫、四肢の冷感があった。より循環を改善する目的で真武湯と附子末を追加投与したところ、翌日から尿量が増加し、3日後より食思が回復し、喘鳴、下肢の浮腫も改善した。

補中益気湯の位置づけ

補中益気湯の位置づけは以下のとおりである。

- ① 気を補い、上昇・体表に送る
- ② 肺・脾の気を補う時に使用する
- ③ 気虚発熱のファーストチョイス

図5 補中益気湯の効能と臨床応用②

【効能】甘温除熱、補気昇陽
【病態】気虚発熱、陰火

【症状】発熱、倦怠感、口渇、温かい飲み物を好む、脈散、無力

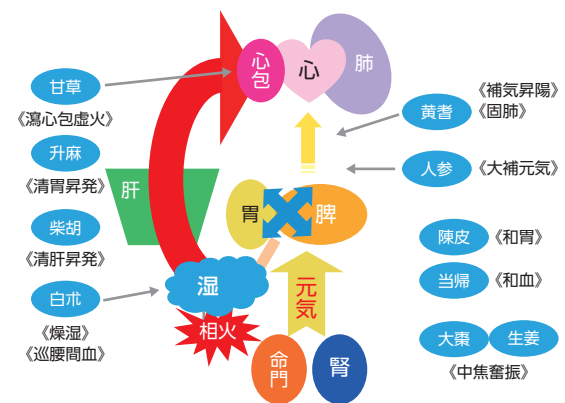
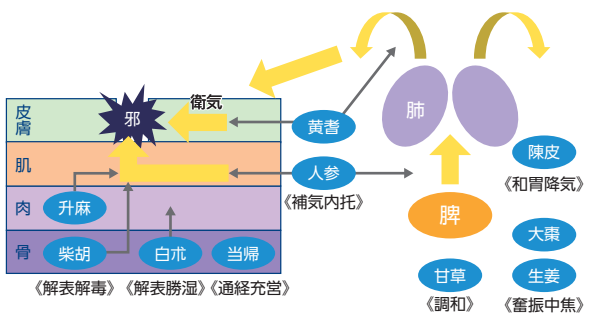


図6 補中益気湯の効能と臨床応用③

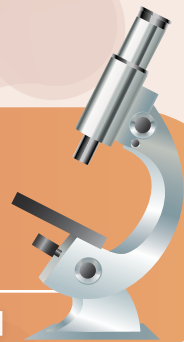
【効能】補気内托
【病態】気虚易感、気虚留邪

【症状】発熱、悪寒、咳嗽、下痢、肉芽が上がらない、脈無力、散大、寸脈無力



参考文献

- 1) 篠原明徳: 中医臨床 26: 59-63, 2005
- 2) Akita S, et al.: Wound Repair Regen 27: 672-679, 2019
- 3) Enomoto Y, et al.: PLoS One 9: e104411, 2014



はじめに

人參養栄湯(NYT)は病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血に対して処方されている。近年の臨床研究では、フレイル患者の食欲不振および握力低下の改善や抗がん剤処方患者の疲労改善、術後の全身状態改善が認められている¹⁻⁵⁾。このように病気の治療や老化に伴う様々な症状に対する有効性から、NYTは西洋薬など他の治療薬と併用して処方される場合が多い。しかし、本剤を含め漢方薬の薬物相互作用に関する情報は乏しく、併用時の安全性および有効性に関わる情報が必要とされる。

薬物相互作用の中でも、薬物動態学的メカニズムによる有害事象や薬効低下は特に予測が困難である。経口投与された薬剤はおもに消化管で吸収され、肝臓に運ばれ初回通過効果を受けたのち全身循環系に入る。この過程では種々のトランスポーターや代謝酵素が複雑に関与し薬剤のクリアランスに影響を与える。特に薬物相互作用において最も重要と考えられている酵素の一つがシトクロムP450(CYP)である。CYPは薬物代謝反応の約80%に関与しているとされ、中でもCYP3Aは臨床で使用されている医薬品代謝の約50%以上に関与している⁶⁾。そこでわれわれはin vitroおよびin vivoにてCYP3Aに対する人參養栄湯の影響を検討した。NYTを構成する単味生薬に関する先行研究では、in vitroでは五味子、桂皮、甘草および茯苓はCYP3A4阻害作用、五味子(Gomisin A)および甘草(glycyrrhetic acid, glycyrrhizic acid)はCYP3A4誘導作用を持つことが報告されている⁷⁻¹⁰⁾。しかしながら、漢方薬は生体内で種々の代謝物へ変換されることを考慮すると、in vitro試験のみでは生体内の薬物動態を模倣できないと考え、in vivo試験としてNYTをマウスに経口投与し肝臓CYP3Aを介した薬物相互作用の検討を実施した。ヒト肝ミクロソームを用いたin vitro阻害試験の結果、NYTは濃度依存的にCYP3A可逆的阻害作用を示したが、陽性対照のグレープフルーツジュース(GFJ)と比較して弱いことが示唆された(約10.0倍量のNYT摂取でGFJと同等の阻害作用)。さらに、ヒト凍結肝細胞を用いたin vitro誘導試験の結果、CYP3A4遺伝子発現量はNYT添加によって増加したことから、CYP3A4誘導作用があると考えられた。ただし、陽性対照rifampicinに対する遺伝子発現率は7.72%(NYT添加濃度0.1 mg/mL)と低く、既知の

CYP3A4誘導薬と比較した場合の誘導作用は弱いと考えられた。in vivo試験の結果、既知のCYP3A4阻害薬であるketoconazoleを投与したマウスではCYP3Aの基質として代謝を受ける血中triazolam(TRZ)濃度の顕著な増加がみられた。一方、NYTを経口投与したマウスでは単回および15日間反復投与のいずれにおいても無処理マウスに対して有意な血中TRZ濃度の変化は認められなかった(図1)。これより、NYTは細胞レベルでヒト肝臓CYP3Aに対する阻害および誘導の双方向の作用を有するが、マウス生体レベルでは肝臓CYP3Aを介した薬物代謝に影響を与えないことが明らかとなった。NYTがin vivoで様々な代謝産物に変換されることを考慮し、これは種差だけではなくin vivoとin vitroの違いに関連するものと考えられた¹¹⁾。

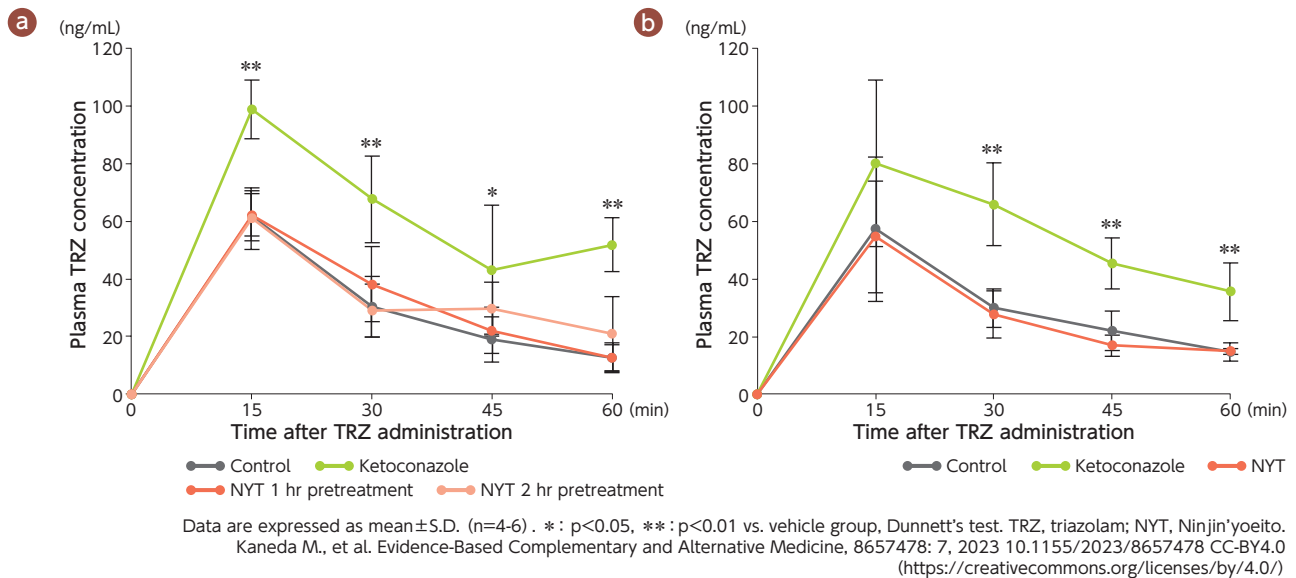
本検討では、CYP3Aに対する人參養栄湯投与の影響についてさらに評価を行うため、マウスの肝臓組織を用いて人參養栄湯によるCYP3Aタンパク発現への影響の有無を確認したため報告する。

試験方法

5週齢のddY雄性マウスを日本SLCより購入し、1週間予備飼育後に本試験に使用した。動物は温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、8:00点灯、20:00消灯の12時間毎サイクルで飼育した。実験期間中動物は自由に摂水、摂餌させた。人參養栄湯エキス(Lot. 18011216)はクラシエ製薬(株)にて製造した。コントロール群には蒸留水を、NYT群にはNYT 1700 mg/kg/dayを15日間経口投与し、最終投与の24時間後に剖検を行い、臓器を凍結保存した。

剪刀を用いて凍結肝臓組織を細断したのち、RIPA buffer(富士フィルム和光、182-02451、1%Protease inhibitor、1%Phosphatase inhibitor、1mM EDTA添加)を加え、ハンディマイクロホモジナイザーを用いて氷上にて破碎を行った。Tissue Lyser LT(QIAGEN)を用いてさらに粉碎し、遠心分離後回収した上清をタンパク抽出液として 95°C で5分間加熱した。4~20%ポリアクリルアミドゲルmini-PROTEAN™ TGXTMを用いてタンパク濃度10 ngのライセートを泳動した。PVDFメンブレン(ポアサイズ $0.45 \mu\text{m}$)に転写終了後、0.1% tween 20含有TBS溶液(TBST)で洗浄した。5% BSA in TBSTで室温1hrのブロッキングを行ったのち、再びTBSTで洗浄し、 4°C で

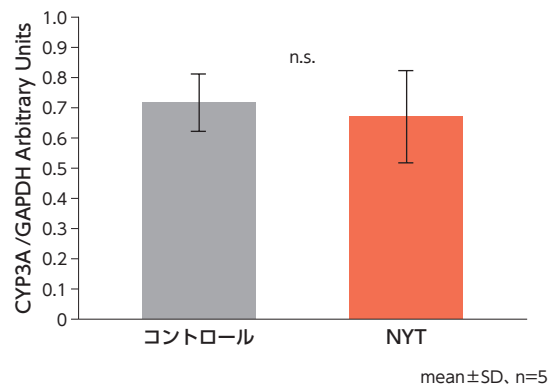
図1 TRZの血漿濃度プロファイルに対するNYTの単回投与 a、15日間反復投与 b の影響



一晚の一次抗体(Anti-Cytochrome P450 3A4/CYP3A4 antibody; abcam ab3572)処理を行った。一晚反応後、TBSTで洗浄し、室温で1hrの二次抗体(HRP-Goat Anti-Rabbit IgG (H+L); invitrogen 656120)処理を行った。TBSTで洗浄したのちECL Prime (GE Healthcare, RPN2232)を用い、Amersham Imager 680(富士フィルム)にてCYP3Aタンパク質を検出し定量した。CYP3Aタンパク質発現量はGAPDHによって補正した。

なお、値はMean±SDで示した。有意差検定はStudent's T-testを用いて行い、危険率が5%未満(p<0.05)の場合を有意差ありと判断した。

図2 CYP3Aタンパク発現量 (GAPDH補正值)



の結果も同様に、NYTの反復投与はマウス肝臓におけるCYP3Aタンパク質発現に変化を及ぼさず、in vivoにおいてNYTはCYP3Aを誘導しないことが示唆された。ただし、本研究結果はマウスの肝臓を用いたものでありヒトの体内動態を正確に反映するわけではなく、臨床試験の結果を確実に予測するには限界がある。NYTを含む漢方薬を安全かつ有効に使用するために、今後NYTの薬物動態学的エビデンスに関して、さらなる検討を行う必要がある。

試験結果

ウエスタンブロットの結果、肝臓CYP3Aタンパク質発現量に群間差はみられなかった(図2)。

考察とまとめ

以前の報告¹¹⁾から、NYTの単回/反復投与はマウス肝臓を介した薬物代謝に影響しないことが示唆された。本検討

【参考文献】

- 1) N. Sakisaka, K. Mitani, S. Sempuku et al.: A clinical study of ninjin'yoeito with regard to frailty, *Front Nutr* 5: 73, 2018
- 2) K. Hirai, A. Tanaka, T. Homma et al.: Improvement in frailty in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease after ninjin'yoeito therapy: a case report. *Front Nutr*, 5, 71, 2018
- 3) Y. Motoo, S. Cameron.: Kampo medicines for supportive care of patients with cancer: A brief review, *Integr Med Res*, 11 (2): 100839, 2022
- 4) H. Yoshikawa, T. Ikeuchi, Y. Kai.: Clinical Efficacy of Ninjin-Yoei-To for Recovery of Reduced Physical Strength of the Patients after Prostate Hypertrophy Operation. *Kampo Medicine* 49: 617-622, 1999
- 5) S. Suzuki, F. Aihara, M. Shibahara et al.: Safety and effectiveness of Ninjin'yoeito: a utilization study in elderly patients, *Front Nutr* 6: 14, 2019
- 6) 加藤隆一、鎌滝哲也: 薬物代謝学, 第2版, 東京化学同人: 13-27, 2000
- 7) L. H. Pao, O. Y. Hu, H. Y. Fan, et al.: Herb-drug interaction of 50 Chinese herbal medicines on CYP3A4 activity in vitro and in vivo. *Am J Chin Med* 40: 57-73, 2012
- 8) H. Iwata, Y. Tezuka, T. Usia et al.: Inhibition of human liver microsomal CYP3A4 and CYP2D6 by extracts from 78 herbal medicines. *J Trad Med* 21: 42-50, 2004
- 9) J.-J. Wu, G.-B. Ge, Y.-Q. He et al.: Gomisins A is a novel isoform-specific probe for the selective sensing of human cytochrome P450 3A4 in liver microsomes and living cells. *AAPS J* 18: 134-145, 2016
- 10) H. Chen, X. Zhang, Y. Feng et al.: Bioactive components of *Glycyrrhiza uralensis* mediate drug functions and properties through regulation of CYP450 enzymes. *Mol Med Rep* 10: 1355-1362, 2014
- 11) M. Kaneda, M. Oyama, T. Yoshimi et al.: Effects of Ninjin'yoeito on Human CYP3A and Mouse CYP3A Activity, *Evid Based Complement Alternat Med* 2: 8657478, 2023