

# phil漢方

No. 104

特別対談

## 高齢患者における 栄養管理の重要性と 適切な介入方法

— 低栄養・フレイルに対する  
人参養栄湯の可能性 —

漢方臨床レポート

- 「夜間頻尿」を中心とした  
ウチダの八味丸Mの使用経験
- 食欲不振を有する低栄養患者に対する  
人参養栄湯の層別解析の検討  
～体重増加例及びCFS改善例を中心に～
- 当院における人参養栄湯が有効であった3症例
- 咳喘息患者の黄砂飛散時の咳嗽増悪に対する半夏厚朴湯の効果
- 咳や消化器症状に対する柴朴湯の使用経験
- 柴苓湯と清熱剤の併用が有効であった囊腫性瘡瘍・瘡瘍癍痕の3例
- COVID-19後遺症に補中益気湯が有効だった2症例

## 特別対談

## 高齢患者における栄養管理の重要性と適切な介入方法

— 低栄養・フレイルに対する人参養栄湯の可能性 — … 3

済生会横浜市東部病院 患者支援センター／東京医療保健大学大学院 医療保健学研究所 谷口 英喜

順天堂大学医学部消化器内科学／順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター 消化器内科 浅岡 大介

## 漢方臨床レポート

## 「夜間頻尿」を中心としたウチダの八味丸Mの使用経験 … 10

たなか整形漢方クリニック 田中 裕之

## 食欲不振を有する低栄養患者に対する

## 人参養栄湯の層別解析の検討 ～体重増加例及びCFRS改善例を中心に～ … 15

浅岡 大介<sup>1)</sup>、池田 厚<sup>1)</sup>、山本 桃子<sup>1)</sup>、大槻 祐大<sup>1)</sup>、谷口 源太郎<sup>1)</sup>、  
岩野 知世<sup>2)</sup>、宇都宮 尚典<sup>2)</sup>、内田 涼太<sup>2)</sup>、阿部 大樹<sup>2)</sup>、沖 翔太郎<sup>2)</sup>、鈴木 信之<sup>2)</sup>、  
赤澤 陽一<sup>2)</sup>、竹田 努<sup>2)</sup>、上山 浩也<sup>2)</sup>、上田 久美子<sup>2)</sup>、北條 麻理子<sup>2)</sup>、永原 章仁<sup>2)</sup>

1) 順天堂東京江東高齢者医療センター 消化器内科、2) 順天堂大学医学部 消化器内科

## 当院における人参養栄湯が有効であった3症例 … 20

藤田医科大学医学部内科学ばんだね病院 呼吸器内科 廣瀬 正裕

## 咳喘息患者の黄砂飛散時の咳嗽増悪に対する

## 半夏厚朴湯の効果 … 23

医療法人社団緑英会 なしみずメディカルクリニック 木内 英則

## 咳や消化器症状に対する柴朴湯の使用経験 … 26

医療法人社団 桑島内科医院 桑島 靖子

## 柴苓湯と清熱剤の併用が有効であった嚢腫性瘻瘻・瘻瘻癒痕の3例 … 29

けやまクリニック形成外科 毛山 剛

## COVID-19後遺症に補中益気湯が有効だった2症例 … 32

医療法人 小内医院 小内 裕

## 加島雅之先生の方剤解説 シリーズ⑦

## 知っておきたい抑肝散加陳皮半夏の基本と臨床のポイント … 34

熊本赤十字病院 総合内科／内分泌代謝科 加島 雅之

## BASIC RESEARCH

## エラスターゼ誘発性COPDモデルマウスの

## 疲労・倦怠感に対する人参養栄湯の効果 … 38

クラシエ株式会社 漢方研究所 河辺 ももこ、下山 泰輝、杉野原 武史、道原 成和、千葉 殖幹

(2024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

# 高齢者における 栄養管理の重要性と 適切な介入方法

— 低栄養・フレイルに対する人参養栄湯の可能性 —

済生会横浜市東部病院  
患者支援センター長／  
東京医療保健大学大学院  
医療保健学研究科 客員教授  
**谷口 英喜** 先生

順天堂大学医学部消化器内科学 教授／  
順天堂大学医学部附属順天堂  
東京江東高齢者医療センター  
消化器内科 科長  
**浅岡 大介** 先生

健康寿命の延伸に向け、低栄養対策は「健康日本21 (第三次)」にも取り上げられており、高齢者の栄養管理が今後注目されてくることが予想される。低栄養は筋肉量の減少、活動性の低下、ひいては心理社会的な機能の低下というフレイルの悪循環を形成することから、早期からの対策が必要である。

そこで、高齢者の低栄養と人参養栄湯による介入の可能性について、済生会横浜市東部病院患者支援センターの谷口英喜先生と、順天堂東京江東高齢者医療センターの浅岡大介先生に、「高齢者における栄養管理の重要性と適切な介入方法」をテーマに、ご所属の施設における取り組みのご紹介も含めて幅広くご討論いただいた。

## I 高齢者における低栄養の実態と 栄養管理について

### 高齢者における栄養管理の重要性

**浅岡** 「人生100年時代」を迎え、人口の3人に一人が高齢者という時代を間近に控えています。高齢者の寝た切り・要介護対策は喫緊の課題であり、フレイル対策の重要性がさらに増していると思います。特に高齢者の低栄養は生命予後にも影響するため、適切な栄養管理による栄養状態の改善が必要であると思います。

**谷口** おっしゃるように、疾病の有無を問わず高齢者にお

ける栄養面の問題に注目する必要があります。高齢者の栄養状態が問題視される背景には、唾液や消化液の分泌量の低下など生理学的な変化に伴う食欲の低下、食事量の低下があります。食事量が低下することで筋肉量の減少、活動量の低下をきたし、食欲・食事量のさらなる低下につながるという悪循環に陥ってしまいます。加えて、加齢に伴う口腔機能の低下も相まって、咀嚼・嚥下の能力が低下してしまいます。筋肉量の減少はサルコペニア、そしてADLの低下や精神的な高齢化によるうつ、活気がなくなることによって引き起こされるフレイルにも影響するというように、単純に栄養だけの問題にとどまりません。

また、老老介護の方や一人暮らしの方が増加しており、



**浅岡 大介 先生**

1996年 順天堂大学医学部 卒業  
 2001年 順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科 入学  
 2005年 順天堂大学大学院 卒業 (医学博士取得)  
 2006年 順天堂大学医学部 消化器内科 助手 (2007年 同助教)  
 2011年 順天堂大学医学部 消化器内科 准教授  
 2017年 順天堂大学医学部附属 順天堂東京江東高齢者医療センター 消化器内科 科長 / 先任准教授  
 2024年 順天堂大学医学部附属 順天堂東京江東高齢者医療センター 消化器内科 科長 / 教授

食材の調達や食事を作ることに不自由をきたしていることもあると思います。

**浅岡** 高齢者には寝た切り・要介護にならずに自立して元気に活躍していただくような社会の創成が求められると思いますし、そのような背景を考えても、高齢者における栄養管理が重要であることは言うまでもありません。

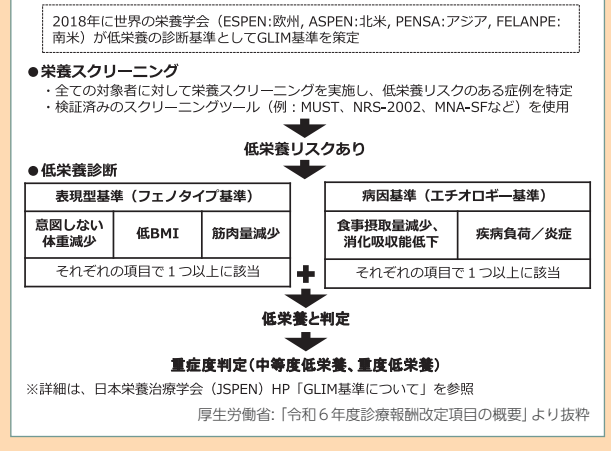
## 栄養状態を適切に評価する指標

**浅岡** フレイルの要因には体重減少、運動量の低下や社会的フレイル等々がありますが、中でも一番の原因は低栄養だと思います。しかし、栄養状態を評価する適切な指標がないため、その評価に苦慮する面があります。

私はCONUTスコア、簡易栄養状態評価表(MNA)などのデータを取り入れながら評価しています。また、血清亜鉛も客観的な指標として、患者さんの栄養状態のスクリーニングに有用ではないかと考えています。

**谷口** 先般の診療報酬改定で低栄養診断にGLIM基準を用いることが示され、栄養状態を評価するような流れになっています(図1)。このような推奨のツールを用いて、患者さんの栄養状態を誰もが理解できるようになるというような時代になると思います。また、従来から用いられている血清アルブミン値は、栄養状態ではなく炎症の指標として用いることが言われています。ですので、栄養状態の評価はGLIM基準やCONUTスコア、また周術期であればPNIな

図1 GLIM (Global Leadership Initiative on Malnutrition) 基準



どを組み合わせで行うことになります。単独の指標があればよいのですが、その点で浅岡先生にご紹介いただいた血清亜鉛は、高齢者の栄養指標の候補になり得ると思います。

## 医療現場におけるフレイルの問題

**谷口** 一方で、適切に患者さんの栄養状態を評価するには、患者さんのバックグラウンドから評価する必要があります。ただ、認知機能が低下している患者さんや難聴の患者さんもしゃべりませんので、適切な評価に至るまでにどうしても時間がかかります。そのため、医師一人で患者さんの栄養状態を把握することは困難です。

**浅岡** おっしゃる通りだと思います。フレイル・サルコペニアは疾患の治療成績や生命予後に関する重要な因子であると指摘されていますので、その点で栄養状態の適切な評価が必要です。しかし、現実にはたとえば外科の先生が術前にフレイルや栄養評価をやるような時間は無いだろうと思います。さらに言えば、大学病院でJ-CHS基準を用いてフレイルを評価している施設は非常に少ないだろうと思います。しかも縦割りの医療において、フレイル・サルコペニアの概念が一部を除いてなかなか浸透していませんし、診療科によって捉え方が異なるのではないかと思います。そう考えると、まだまだ課題は多いと思います。

**谷口** 最近では患者さんの栄養不良に対する栄養介入が行われるようになってきましたが、ご指摘のようにフレイル・サルコペニアを見つけてそれに介入されるケースはまだ多くないと思います。

また、どの診療科がフレイル患者さんの受け皿になるのかという問題や、患者さんもどの診療科を受診すればよいかが分からないという問題があると思います。

**浅岡** そのような背景があって、当院では患者さんの受け

皿として2020年に『長寿いきいきサポート外来(フレイル・サルコペニア外来)』を立ち上げました。ここでは関連する診療科が横断的に連携し、さらに多職種が参画するという体制を整えています。当院は高齢者医療を重点的に行うことを目標としている病院なのでこのような取り組みができますが、同様の取り組みをされている医療機関はまだ少数だと思います。高齢化が急速に進行している状況を考えてももどかしさを感じています。

## フレイルの普及が必要

**谷口** フレイルのもう一つの課題は、病気になっていない、医療機関を受診されていない一般の方にもフレイル・サルコペニアは多くいらっしゃいますから、そのような方への啓発も必要です。フレイル健診は始まっていますが、さらに健康診断や人間ドックなどにも組み入れていかないと、一般の方にはなかなか浸透しません。ただ、フレイルを指摘されても先ほどのお話のように、どこに行ったらいいのかという堂々巡りの議論になってしまいます。その点では、地域で対応していただく必要があると思います。見つけることも大変だし、見つけたらどうするのかということもありますし、課題は多くあると思います。

**浅岡** 多分、フレイル・サルコペニアの方をすべて拾い上げると膨大な数になると思います。さらに、先ほどのお話のように、適切な栄養評価が必要です。当院の栄養評価についてはSGA(主観的包括的栄養評価)をやる程度でしたが、MNA-SFもやるようになりました。

**谷口** 当院では、高齢者のスクリーニングはMNA-SFでやっています。

**浅岡** その他にも低栄養は転倒リスクなどいろいろなところに影響しますから、高齢患者さん全員の栄養スクリーニングをしても良いのではないかと思います。

## Ⅱ フレイルと消化器疾患との関連

**浅岡** 消化器内科の外来で、フレイルと腹部症状の関連を検討したので、結果をご紹介します<sup>1)</sup>。対象は当科を通院中の歩行可能な65歳以上の患者さん313例です。この中でJ-CHS基準でフレイルと診断された割合は22.7%もいらっしゃいました。さらに、腹部症状については、上腹部症状を評価するFスケールと便秘スコア(CSS)で評価しましたが、フレイル群ではFスケール、CSSともに非フレイル群に比して有意に高いという結果であり(図2)、高齢者

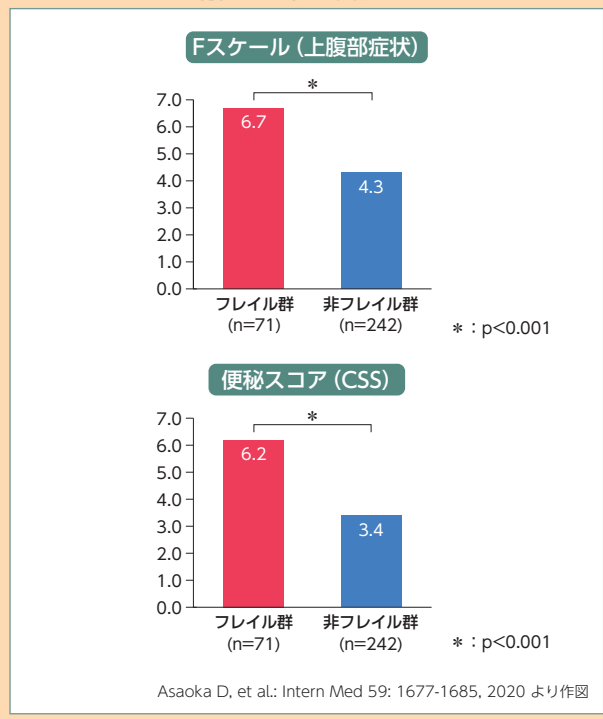


### 谷口 英喜 先生

1991年 福島県立医科大学医学部 卒業  
 1991年 横浜市立大学医学部 麻酔科学教室 入局  
 2011年 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部 栄養学科 教授  
 2016年 済生会横浜市東部病院 周術期支援センター長 兼 栄養部 部長  
 東京医療保健大学大学院 客員教授  
 2018年 済生会横浜市東部病院 患者支援センター長 現職

フレイルの患者さんは上腹部症状、便秘で困っていらっしゃる事が示されました。お腹のトラブルで食事を控える、食種を選ぶ、ボリュームを減らすということもありますし、排便困難を有する方は健常な方と比べたら栄養・食事の面で変わってくるのは想像に難しくありません。“栄養”を考えるとまずはその入り口の消化器を考える必要

図2 フレイルと消化器症状の関連



があります。腹部症状と低栄養・虚弱は重要な要素ですから、その悩みを解決するための介入は必要だと思います。

さらに、高齢者フレイルのリスク因子について、消化器内科、循環器内科、呼吸器内科に加えてメンタルクリニック、整形外科などの診療科と看護師、臨床心理士など多職種での検討を行いました<sup>2)</sup>。この検討の対象は当院に通院中で歩行可能な高齢患者さん1,042例です。フレイルと診断された割合は16.5%でした。フレイル群と非フレイル群で比較検討したところ、いくつもの項目で両群間に有意差がありました。具体的には心疾患、呼吸器疾患や骨粗鬆症などの整形外科疾患の合併がフレイル群で有意に多かったですし、位相角(Phase Angle)は有意に低い、総薬剤数や先ほど触れた低亜鉛血症が有意に多いという結果でした。消化器症状に関しては先ほどの検討と同様の結果でしたし、さらにフレイル群では口腔機能が有意に低下しており、その結果DVS(食品多様性)が有意に低下していました。

このような結果を見ても、“人生100年時代”においてフレイル診断は必須であり、まずは「フレイル」という言葉を知っていただく必要性を強く感じています。

**谷口** 病気になってからではなく、病気になる前からフレイル対策をすることが大事です。ですから、普段の生活の中でフレイルを見つけ出すことが理想的だと思います。

**浅岡** おっしゃる通りだと思いますし、さらに言えばプレフレイルの段階から介入できればよいと思います。

われわれ医師は、短い診察時間の中で効率的にフレイルを見つけ出す必要があります。そのためには、外来診察の前に簡単なアンケート用紙に記入していただいて、それをフレイルの高リスクの方を見極めるためのきっかけにすればよいと思います。

## III フレイル・低栄養への介入

### 入院患者さんの栄養介入

**谷口** 入院患者さんの栄養管理の実際について、当院では病棟配置の栄養士が主体になって、すべての入院患者さんの栄養状態をGLIM基準で評価しています。その結果、栄養介入が必要と判断された患者さんはNSTで検討されて、介入方法が主治医に提案されます。ただ、フレイル・サルコペニアへの介入は、入院してからではなかなかできませんので、単純な栄養介入だけになります。実際には栄養剤を飲んでいただくことや、食事の工夫をするという程度のもものが圧倒的に多いのが実態です。

## プレハビリテーションの実際

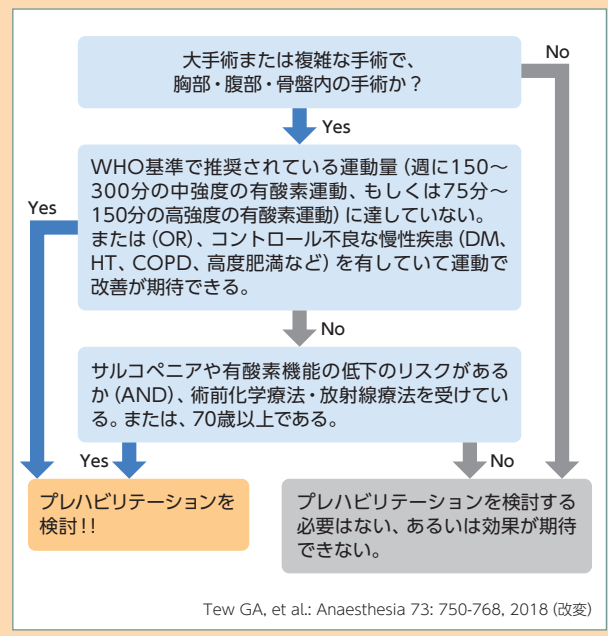
**谷口** 私が所属している患者支援センター(TOPS: TOBU HOSPITAL PATIENT SUPPORT CENTER)では術前栄養介入をしています。ここは手術を受けられるすべての患者さんの入り口で、栄養士による身体計測、歯科衛生士による口腔内チェックを最上流に、入院患者さんの状態を評価しています。術前栄養介入については、「栄養状態に問題なし」「栄養不良」「栄養過剰」「サルコペニア」の4つのコースに分けて考えています(図3)。侵襲の少ない検査入院や簡単な手術ならともかく、ある程度の侵襲が加わる手術や化学療法の場合はこのような方針で介入しています。

プレハビリテーションを周術期から行った方がよいというエビデンスはかなり出てきており、大きな手術の場合はより安全性が高まるという方向性になってきています。

図3 TOPSの術前栄養介入の方針



図4 プレハビリテーションの適応アルゴリズム



**浅岡** プレハビリテーションはどのように行われるのですか。

**谷口** プレハビリテーションは、“プレ”と“リハビリテーション”を組み合わせた造語です。術前を想定した場合に、身体機能を強化することで術後の合併症予防、身体的活動性の早期自立、在院日数の短縮を目指すリハビリ介入と定義されています。具体的には、運動療法、心理的サポート、栄養サポートの3つを行うことから、正式名称は「Trimodal Prehabilitation program」となります。実際にプレハビリテーションをやることで在院日数の短縮につながります。

大きな手術や複雑な手術で、WHOで推奨されている運動量に達していないかコントロール不良な糖尿病や高血圧を有して運動で改善が期待できればプレハビリテーションを実施します。さらに、これにも該当しないがサルコペニアや有酸素機能の低下のリスクがある、術前化学療法・放射線療法を受けている70歳以上の高齢者にはプレハビリテーションをやった方が良いであろうというアルゴリズムが固まっていますので、だれが見てもこの人はプレハビリテーションをやった方が良いだろうということが分かるような段階にあります(図4)<sup>3)</sup>。

海外では、プレハビリテーションをやることによって術後合併症の減少、在院日数の短縮というような成績が得られていますから<sup>4)</sup>、結果的には医療費の軽減にもつながります。

**浅岡** お話をお聞きして、患者さんの退院後のことも考えると、プレハビリテーションを積極的に実施するような体制ができればよいと思いました。

## 外来における患者さんの評価

**浅岡** 私は外来において、どの高齢患者さんがリスク因子を持っているかを調べるために、全員の患者さんにフレイル・サルコペニアのチェックをしています。方法は診察前の簡単なアンケート調査ですが、その程度の調査でも高リスク高齢患者さんを見出すことができます。また、当院では歯科と連携してオーラルフレイルチェックをしています。飲み込む力、噛む力や舌の力などを評価していますが、口腔の健康は栄養の第一歩ですし、口腔の衛生状態は全身状態やいろいろな疾患にも関係しますから、高齢者の診療においてこれからさらに重要になると思っています。

もちろん、栄養のチェック、歩行速度の測定も行っていますし、その他にもMMSEやGDSによる評価も取り入れています。高齢者にはGDSが高得点のうつの方が非常に多くいますので、事前にチェックすることも重要です。

栄養については、外来で必ず体重を測定しています。実際に測定していただくと、ご自身が申告された数値と乖離していることも多くありますし、体重測定を習慣化すると患者さんは体重の変化を気にされるようになって、それが治療の動機付けにもなります。

外来でできることには限りがありますが、まずはできることを実施することが重要だと思っています。

医療において専門性はもちろん重要ですが、高齢患者さんにおいてはフレイル・サルコペニアで予後が不良になり、悪循環に陥ることもあるということを認識する必要があります。たとえば通院中の患者さんがフレイル・サルコペニアで骨折されて通院できなくなる、というようなことがあるわけです。これからの医療においては、フレイル・サルコペニアの要素も頭の片隅に入れながら診療することが重要だと思っています。

## IV フレイルに対する 人参養栄湯の可能性

### プレハビリテーションに人参養栄湯を組み入れる

**谷口** 当院では70歳以上の患者さんには位相角を必ず測定して、年代別の基準値から乖離している患者さんにはプレハビリテーションを勧めています。位相角は様々な臨床的な予後予測に活用できます。2.9を切ると生命予後が非常に悪いので、手術施行を考え直す基準値にもなっていますし、プレハビリテーションによって位相角が改善することも明らかにされています(図5)。

そこで、手術の1ヵ月以上前にTOPSを受診され、プレハビリテーションと人参養栄湯を1ヵ月以上内服していただいた高齢患者さん11例で位相角の変化を観察しました。そうすると、わずか1ヵ月で位相角の平均値が3.43から3.71と有意( $p=0.0021$ )に改善しました。人参養栄湯は

図5 位相角 (phase angle)

様々な、臨床的な予後予測に活用  
2.9を切ると生命予後が極めて悪い

- ICUの重症度と相関
- がん進行度と相関
- 進行がん患者の予後予測として有用
- ロコモティブ症候群の発生と相関
- フレイル・サルコペニアで低値
- 心臓血管手術の輸血予測因子として有用
- 透析患者の予後予測として有用

David Hui et al.: J pain symptom manage. 53: 571-577, 2017  
Yeonhee Lee et al.: Journal of clinical care 40: 103-107, 2017

プレハビリテーションの3つの要素(栄養、運動、心理的サポート)のいずれにも好影響を及ぼすので、プレハビリテーションをサポートしてくれますし、患者さんの動機づけとしても有用であることを実感しています。

**浅岡** 体重や筋肉量には変化がありましたか。

**谷口** いずれも有意な変化はありません。筋肉量を増やすのであれば、栄養介入が重要になります。栄養介入については、ロイシン高含有栄養剤が有用です<sup>5)</sup>。

### 食欲不振を有する低栄養患者に対する 人参養栄湯の効果

**浅岡** 食欲不振を有する低栄養患者さんに対する人参養栄湯の効果、CONUT(軽度障害以上)、MNA(24点未満)、SNAQ(14点以下)のいずれも該当する、当院通院中の歩行可能な65歳以上の患者さん20例を対象に検討しました<sup>6)</sup>。人参養栄湯の服用期間は3ヵ月間での前向きな介入研究です。患者さんの平均年齢は83.2±4.4歳、BMIは19.8±2.6kg/m<sup>2</sup>です。

結果の中で特に注目したいのが人参養栄湯の服用でCFSが有意に改善したことです(図6)。また、便秘スケー

ルで改善傾向がみられました。体重は投与前後で有意差はありませんが、顕著に増加した症例がありました(図7)。

さらに、体重増加群(10例)とCFS改善群(12例)で層別解析をしました。体重増加群では人参養栄湯投与前に低体重の方が多く、CFS改善群では抑うつ気分が改善し、食欲や便秘症状の改善傾向がみられました。つまり、精神活動が低下した「気虚」、胃腸の働きが虚弱化した「ガットフレイル」が人参養栄湯のレスポンスとなる可能性が考えられました。また、人参養栄湯の服用により便秘症状や食欲、抑うつ気分がCFS改善と関連する“脳腸相関”の可能性も示唆されました。

**谷口** 高齢者には様々な問題点がありますが、食の部分改善することは元気を増していろいろなところに好影響があることをお示しいただいたと思います。人参養栄湯の服用で食欲が湧くということは、お腹の動きも良くなり、結果的には便秘も改善して、さらに食欲が湧くという好循環に導いてくれることが期待できると思います。

## V

### これからの医療に避けて 通れないフレイル

**谷口** 今日のお話を伺って、改めて“フレイル”という言葉が世の中の共通言語として認識することが必要だと思いました。そして、健康寿命を延伸させるためにはフレイル対策が不可欠であることから、フレイルの啓発と予防策をさらに発信していきたいと思っています。

**浅岡** ご指摘のとおり、健康長寿を考えると“フレイル”は避けて通れませんが、まだ十分に社会に普及してるとは言えないと思います。フレイルは多面的な要素を包含していますが、特に栄養はコアな部分であり、その主たる臓器は消化器です。介入のツールがまだ十分ではない中で元気になっていただくことを考えると、CFSを改善する人参養栄湯はリーズナブルで唯一使用できる薬であると思いました。

図6 人参養栄湯投与によるCFSの変化

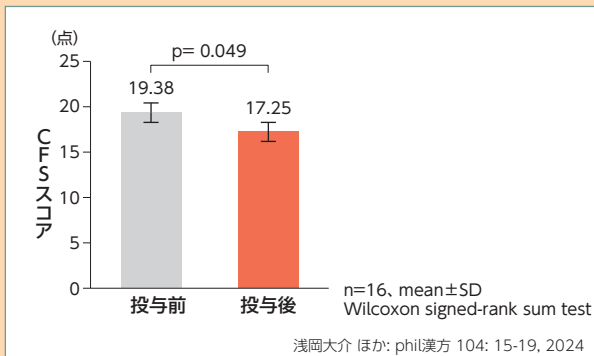


図7 人参養栄湯の投与で体重が顕著に増加した症例

**症例1** 74歳 女性、身長: 149cm、体重: 40.5kg、BMI: 18.5

● CONUTスコア: 5点 ● MNA: 20点 ● SNAQ: 12点

体重減少、握力低下があったが、人参養栄湯の服用によって食欲が湧き、体重が1.8kg増加した。

**症例2** 88歳 女性、身長: 153cm、体重: 43.7kg、BMI: 18.7

● CONUTスコア: 2点 ● MNA: 20点 ● SNAQ: 13点

体重減少、握力低下があったが、人参養栄湯の服用によって元気になる(体が楽になり、サーっと歩ける)、体重が1.9kg増加した。

**症例3** 86歳 女性、身長: 143cm、体重: 27.2kg、BMI: 13.6

● CONUTスコア: 2点 ● MNA: 20点 ● SNAQ: 11点

体重減少、筋力低下、意欲低下などがあったが、人参養栄湯の服用によって歩行能力が改善し、自発的行動の発言がみられるようになった。

浅岡 大介 先生 ご提供

#### 【参考文献】

- 1) Asaoka D, et al.: Intern Med 59: 1677-1685, 2020
- 2) 浅岡大介 ほか: 第9回日本サルコペニア・フレイル学会 2022年11月
- 3) Tew GA, et al.: Anaesthesia 73: 750-768, 2018
- 4) Chen BP, et al.: Support Care Cancer 25: 33-40, 2017
- 5) Taniguchi H, et al.: Med Case Rep Study Protoc 2: 12, 2021
- 6) 浅岡大介 ほか: phil漢方 104: 15-19, 2024

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



Kracie



日本標準商品分類番号 875200

漢方製剤 ニンジンヨウエイトウ 薬価基準収載  
**クラシエ 人参養栄湯 エキス細粒**

**KB-108 ・ EK-108**



**クラシエ 薬品株式会社**

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20  
医薬学術統括部 Tel 03 (5446) 3352 Fax 03 (5446) 3371

医療用医薬品ウェブサイト「漢・方・優・美」 [www.kampoyubi.jp](http://www.kampoyubi.jp)

■「効能又は効果」、「用法及び用量」、「注意事項等情報」等については電子添文をご参照ください

# 「夜間頻尿」を中心とした ウチダの八味丸Mの使用経験

たなか整形漢方クリニック (大阪府) 田中 裕之

八味丸は「腎虚」に用いられる代表的な方剤であり、加齢に伴う種々の症状に広く用いられており、中でも「夜間頻尿」に対して本剤の効果が期待できる。そこで、排尿障害・冷え・痛み・しびれなどを訴えて当院を受診した患者を対象にウチダの八味丸M (以下、八味丸M) の効果を多症例で検討したところ、有効な治療効果が得られた。本稿では、八味丸Mの臨床効果を報告し、あわせて八味丸Mが夜間頻尿に有効であった3症例を紹介する。

**Keywords** 八味丸M、排尿障害、夜間頻尿、腎虚

## はじめに

八味丸は「高齢者に有効な漢方」として有名な方剤である。そのため「高齢者に多い症状」、例えば「冷え」「しびれ」「夜間頻尿」などの症状に対して八味丸Mを使用することが多い。

今回、当院を受診した症例を対象に八味丸Mを投与し、自覚症状およびQOLに対する有効性について検討したので報告する。

## 対象と方法

2022年4月～2024年3月で当院を受診し、排尿障害・冷え・痛み・しびれなどを訴えた患者のうち、八味丸M 60丸/日を1日3回投与し、2回以降の来院があった患者を対象とした。なお、試験開始前より継続中の薬剤は、原則として変更しないものとした。

冷え・痛み・不眠・だるさ・しびれの自覚症状についてはNumerical Rating Scale (以下、NRS)、排尿障害については排尿回数(日中および夜間)、QOLについてはN-QOL質問票日本語版<sup>1)</sup>を使用し、投与開始時より4週毎に評価した。N-QOLは、睡眠/活力に関する6項目、悩み/心配に関する6項目、全体的な質問に関する1項目の計13項目からなり、全体的な生活の質に関する質問を除く12項目については各項目0～4点で付けて総得点を算出した後に100点満点換算し、点数が高いほどQOLが良好と評価する。

統計解析にはStatcel4を用いてBonferroni法による多重比較検定を行った。なお、有意水準は $p < 0.05$ とした。

## 結果

対象となった39例の患者背景を表に示す。男女比は20:19、平均年齢は $65.2 \pm 16.2$ 歳であった。原疾患は夜間頻尿(28例)、頻尿(8例)、高血圧(7例)、耳鳴り(2例)、冷え症(1例)、更年期障害(1例)であり、うち34例は合併症を認めた(重複あり)。漢方の併用については20例が八味丸M以外の漢方薬を併用していた。

「冷え」「不眠」については8週、12週、16週後に、「痛み」については12週後に有意な改善を認めた。一方で「だるさ」「しびれ」については有意な改善は認めなかった(図1)。

排尿回数については、日中排尿回数は変化がなかったが、一方で夜間排尿回数については12週後の時点で有意な改善を認めた(図2)。

表 患者背景

性別	男性：20例、女性：19例
年齢(歳)	$65.2 \pm 16.2$ (23～88；中央値68)
原疾患 ※重複あり	夜間頻尿：28例、頻尿：8例、高血圧：7例、耳鳴り：2例 冷え症、更年期障害：各1例
合併症 ※重複あり	なし：5例 あり：34例 不眠症：6例 脂質異常症：5例 便秘症、アレルギー性鼻炎、不安神経症、冷え症、前立腺肥大：各3例 慢性腰痛、頸椎症、骨粗鬆症、坐骨神経痛、尋麻疹、痛風、心不全、気管支喘息、湿疹：各2例 関節リウマチ、過活動膀胱、両肩関節周囲炎、尋常性乾癬、ヘバーデン結節、腰椎すべり症、神経障害性疼痛、貧血、腰部脊柱管狭窄症、掌蹠膿疱症、肺気腫、深部静脈血栓症、頭痛、前立腺がん術後：各1例
漢方薬 併用	なし：19例 あり：20例 柴胡加竜骨牡蛎湯、小青竜湯、疎経活血湯：各2例 柴胡桂枝乾姜湯、半夏瀉心湯、半夏厚朴湯、消風散、加味逍遙散、桂枝加竜骨牡蛎湯、麦門冬湯、補中益気湯、芍薬甘草湯、治打撲一方、大防風湯、通導散、温経湯、加味帰脾湯：各1例

N-QOLの総得点は、QOLの低下が認められる症例 (<90点)では、16週後に有意な改善を認めた。また、「全体的な生活に関する項目」については、「生活に支障あり」の症

例(2≤)では、8週、12週、16週後に有意な改善を認めた(図3)。投与期間中に八味丸Mに起因する副作用は認められなかった。

図1 自覚症状(NRS)

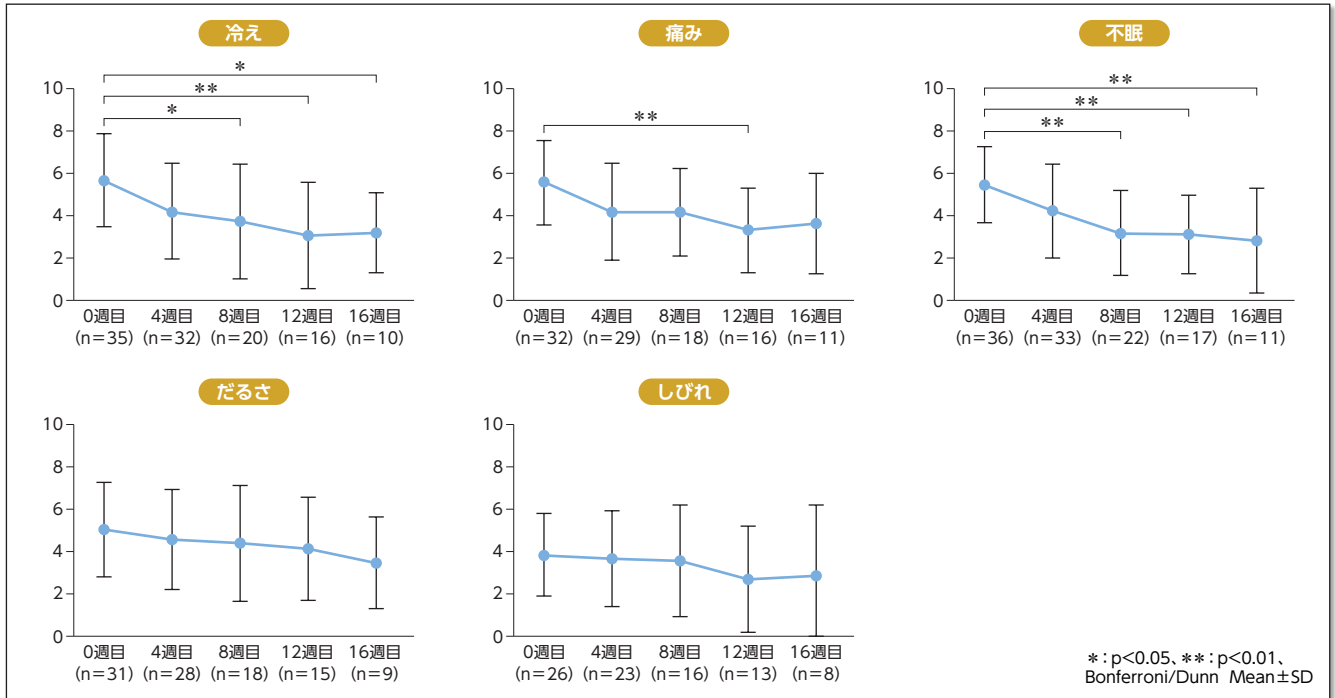


図2 排尿回数

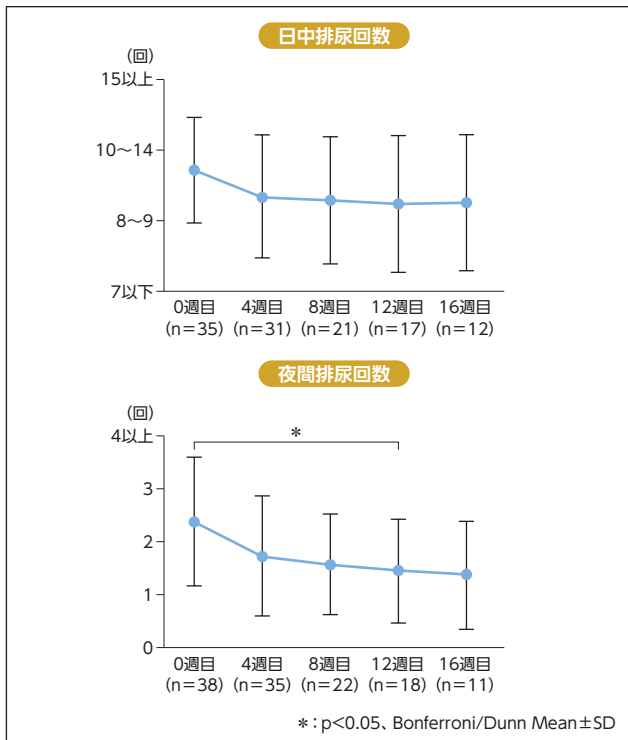
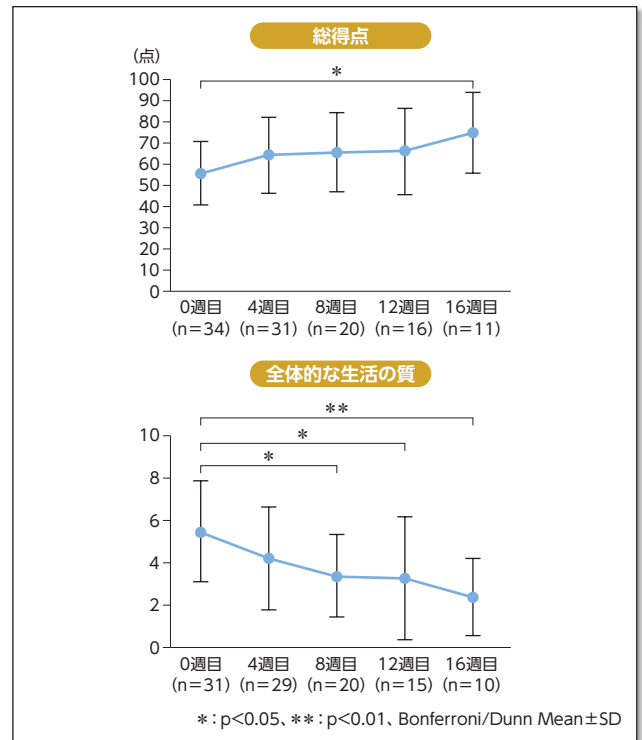


図3 N-QOL



## 症例提示

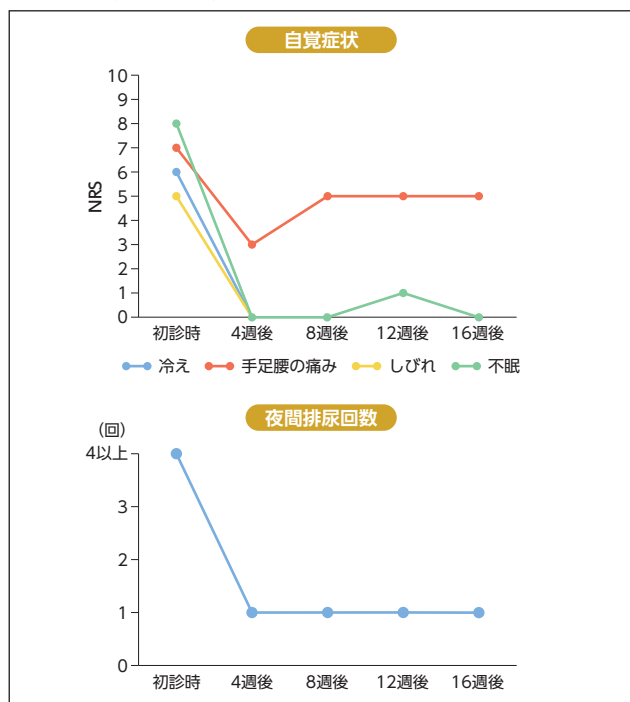
### 症例1 82歳 男性 (図4)

【主 訴】 冷え、手足腰の痛み、しびれ、不眠、夜間頻尿

【現病歴】 肺気腫、前立腺肥大

【経 過】 以前から前立腺肥大を指摘され泌尿器科にて投薬加療されていた。しかし夜間頻尿が徐々に悪化し最近では「1時間に一度はトイレのために目が覚める」とのことで漢方治療を希望。元来、肺気腫による「息切れ」「運動能力低下」「下肢の浮腫」を認めていた。さらに問診により「日中の尿勢低下」を自覚していることを確認した。以上より夜間頻尿の原因として前立腺肥大による「残尿増加」、肺気腫による「全身性浮腫」の影響が考えられた。本症例に対して八味丸M 60丸/日を開始。4週后再診時には「夜間尿は1回くらい」に改善していた。本人によると内服開始後3日目から変化を感じたとのことであった。同時に「肺気腫による息切れ」も改善して「階段が上れるようになった」とのことで、夜間頻尿以外にも全身的に著効した1例であった。その後も継続処方を行っているが夜間頻尿は1回程度でコントロールできており、同時に肺気腫による咳・息切れなどの症状も軽減できている。

図4 症例1：82歳 男性



### 症例2 59歳 女性 (図5)

【主 訴】 冷え、だるさ、手足腰の痛み、しびれ、不眠、夜間頻尿

【現病歴】 脂質異常症、両手ヘバーデン結節

【経 過】 数週間前から誘因なく夜間頻尿が出現。元来、「冷えを伴う倦怠感」を訴えていたことや症状出現が12月と冬季であったことから「冷えに伴う夜間頻尿」と考え、八味丸M 60丸/日を開始した。投与4週後には「夜間頻尿はやや改善」程度であるが「日中の尿量が増えている」とのことであった。8週間後には「夜間頻尿はまだ残存しているが、眠りが深くなった」とのことであった。12週間後には「朝まで熟睡できる日もある」と改善傾向を認めた。その後は自己調整で減量し再発を認めなかったため中止とした。

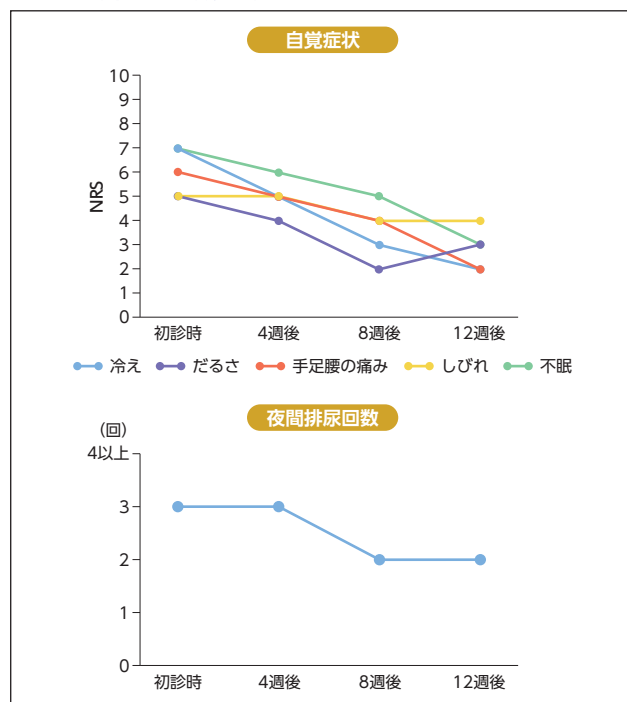
### 症例3 55歳 女性 (図6)

【主 訴】 冷え、だるさ、手足腰の痛み、不眠、夜間頻尿

【現病歴】 高血圧、不眠症、便秘

【経 過】 元来、冷え症・便秘に対して通導散・当帰四逆加呉茱萸生姜湯を使用していた。数ヵ月前から徐々に夜間頻尿が増加し3~4回排尿のために中途覚醒をきたすようになった。血圧は降圧薬使用によりBP 120mmHg前後にコントロールできていた。調査開始時点で便秘は改善し、

図5 症例2：59歳 女性

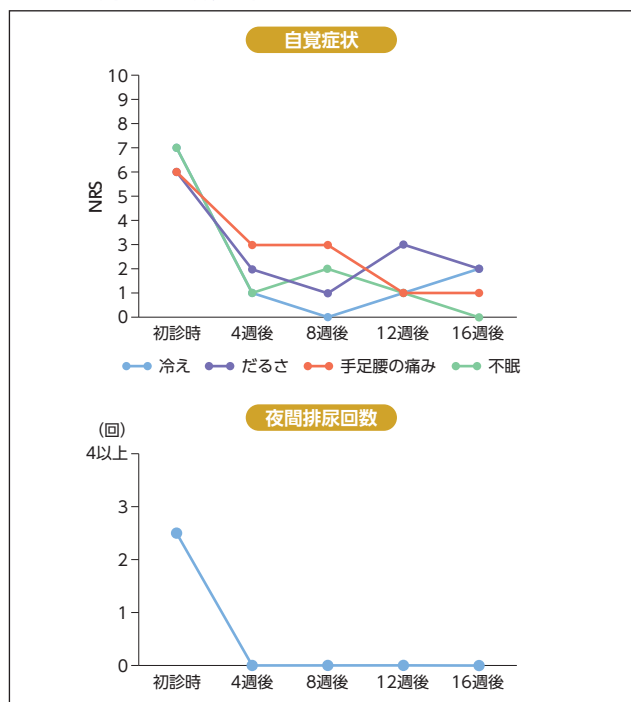


冷えも軽減していたため「夜間頻尿に伴う中途覚醒」に対しての漢方治療に変更した。「中途覚醒時に尿量が多い」、普段から「咽頭部の詰まり感」を感じることで多いとのことで八味丸M 60丸/日と半夏厚朴湯 7.5g/日の合方を開始した。2週間後には夜間頻尿による中途覚醒はほぼなくなり、咽頭部の詰まり感も軽減していた。このうち夜間頻尿に関しては八味丸Mが著効したと考えられた。その後4ヵ月後には夜間頻尿、中途覚醒はともに軽快したため投与中止とした。中止後も再発はなく経過している。

## 考察

東洋医学的に八味丸は「腎虚」に用いられる代表的な方剤である。「腎」は「生命の源」とされる臓であるが、「加齢」により衰退する。この「腎」が衰退した状態が「腎虚」である(図7)。故に本剤の主な対象患者は「高齢者」となる。しかし現在の感覚でいうと「中年以降」と考えた方が現実的である。「加齢に伴う症状」の例をあげると「夜間頻尿」・「浮腫」・「下肢の冷え」・「中途覚醒」・「下肢筋力低下」・「精力減退」・「認知能力低下」・「耳鳴り」など多彩である。これらの症状のいずれに対して本剤を使用してもよいが、その中でも「本剤が有効な可能性が特に高い症状」が「夜間頻尿」である。

図6 症例3：55歳 女性



尿」である。

八味丸は地黄・山茱萸・山薬・沢瀉・茯苓・牡丹皮・桂皮・附子の8生薬で構成されている。地黄・山茱萸・山薬は「精力増進」、茯苓・沢瀉は「利尿促進」、桂皮・附子は「温熱・強心」、牡丹皮は「うっ血改善」作用を持つとされる。その他にも八味丸は「膀胱容量の増大および膀胱収縮抑制」作用<sup>2)</sup>などが報告されている。しかし構成生薬から考えると本剤には「排尿促進」が最も期待される。そのため「夜間頻尿に対して排尿促進剤は逆効果なのでは？」という疑問が生じる。ここで「夜間頻尿」と「排尿促進」を結び付ける症状が「日中の尿勢低下」である。「夜間頻尿」が出現するためには「夜間に過剰な水分が体内に貯留している」必要がある。つまり「日中の残尿」や「浮腫」がある場合におこりやすいはずである。故に八味丸は夜間頻尿に関して「日中に排尿を促進」することで「夜間に過剰水分を残さない」ことでその効果を発揮していると考えられる(図8：次頁参照)。本剤を現代医学的病名にあてはめて使用するのであれば「尿勢の低下」という観点から「前立腺肥大」に対して本剤が推奨されると予想される。さらには「高齢者の浮腫」という観点から考えると「心不全」や症例1で紹介した「肺気腫」などに併発する「全身的浮腫」にも有効な可能性がある。

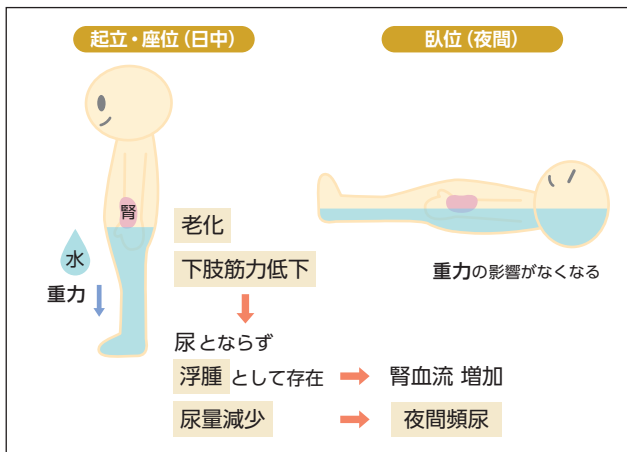
今回紹介した「八味丸M」はその製法と配合生薬に特徴がある。本剤は医療用漢方製剤の中で、唯一生薬末をそのまま使用している丸剤であり、原典である『金匱要略』に対し

図7 腎虚



て忠実に8種の生薬と蜂蜜を練り合わせて製剤化されている。「八味地黄丸エキス」を含めて通常の「エキス製剤」は全て「生薬を湯煎抽出した後に乾燥させる」という製法がとられている。この過程で揮発性成分や脂溶性の成分などを

図8 夜間頻尿のメカニズム



損失している可能性がある。八味丸に含まれる揮発成分である cinnamaldehyde (桂皮) には末梢血流増加作用<sup>3)</sup>、paeonol (牡丹皮) には鎮痛作用<sup>4)</sup>が報告されている。つまり本剤では製剤化過程における「効果減衰を防止」できていると考えられる。また本剤が含有する重要生薬である「地黄」についても本剤は特徴的である。本剤には「熟地黄」が使用されているが「エキス製剤」に使用されている地黄は原典に関わらず全て「乾地黄」が使用されている。「熟地黄」は「温熱」の性質を持つものに対して「乾地黄」は逆に「寒冷」の性質を持つとされる。本剤の使用目標においては「温熱作用の方が望ましい」ことがほとんどであることも本剤を選択するメリットとなる。

以上の結果から本剤は「中年以降」の「冷え」「不眠」「夜間頻尿」「疼痛」に対して有効な治療結果が得られた。また各種の有効性を確立するためには12週間程度の継続投与が望ましいと考えられた。

#### 【参考文献】

- 1) 吉田正貴 ほか: Nocturia Quality of Life Questionnaire (N-QOL) の日本語版の作成と言語的妥当性の検討. 日排尿機能会誌 20: 317-324, 2009
- 2) 州加本孝幸 ほか: 八味地黄丸エキスの膀胱に対する作用. 基礎と臨床 16: 179-185, 1982
- 3) Harada M, et al: Pharmacological studies on Chinese cinnamon. II. Effects of cinnamaldehyde on the cardiovascular and digestive system. Chem Pharm Bull 23: 941-947, 1975
- 4) 原田正敏 ほか: 牡丹皮の薬理学的研究 (第1報) ペオノールの中樞作用. 薬学雑誌 89: 1205-1211, 1969

# 食欲不振を有する低栄養患者に対する 人参養栄湯の層別解析の検討 ～体重増加例及びCFS改善例を中心に～

浅岡 大介<sup>1)</sup>、池田 厚<sup>1)</sup>、山本 桃子<sup>1)</sup>、大槻 祐大<sup>1)</sup>、谷口 源太郎<sup>1)</sup>、  
岩野 知世<sup>2)</sup>、宇都宮 尚典<sup>2)</sup>、内田 涼太<sup>2)</sup>、阿部 大樹<sup>2)</sup>、沖 翔太郎<sup>2)</sup>、鈴木 信之<sup>2)</sup>、  
赤澤 陽一<sup>2)</sup>、竹田 努<sup>2)</sup>、上山 浩也<sup>2)</sup>、上田 久美子<sup>2)</sup>、北條 麻理子<sup>2)</sup>、永原 章仁<sup>2)</sup>

1) 順天堂東京江東高齢者医療センター 消化器内科 (東京都)

2) 順天堂大学医学部 消化器内科 (東京都)

人参養栄湯は気血両虚に古くから用いられている漢方薬である。われわれは、当院を受診している食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養栄湯の有用性検討を行っているが、中でも人参養栄湯の投与を完遂できた16例を解析対象に、体重増加群・体重減少群およびCFS改善群・CFS悪化群で層別解析したところ、体重増加群では栄養指標が改善し、CFS改善群では栄養指標、日常生活関連動作や抑うつ気分が改善した。さらに、CFS改善群では抑うつ気分や便秘症状との関連も認めており、人参養栄湯は脳腸相関を介したメカニズムの関与も示唆される興味深い結果が得られた。

**Keywords** 低栄養、CFS (Chalder Fatigue Scale)、体重減少、人参養栄湯、脳腸相関

## はじめに

本邦は世界で有数の長寿国であり、100歳以上の人口も8万人を超えている。人生100年時代を迎えるなか、高齢者の寝たきり・要介護対策は喫緊の課題であり、フレイル(虚弱)対策が重要となってきた。フレイルではしばしば体重減少・低栄養を認めることにより、様々な合併症を引き起こし、疾患の治癒率・死亡率・入院期間・身体機能に悪影響を及ぼす<sup>1-5)</sup>。低栄養が引き起こす免疫機能の低下は感染症の誘因にもなり、高齢者の生命予後を左右する<sup>6)</sup>との報告があり、重要な症候である。また、適切な栄養ケアにより栄養状態を改善することは、回復期リハビリテーションのアウトカム改善につながる<sup>7)</sup>。

人参養栄湯は12種の生薬から構成され、気血両虚の状態に古来より用いられてきた漢方薬<sup>8)</sup>であり、気血両虚は現代医学的なフレイルの病態と捉えることができる。人参養栄湯の構成生薬のうち、人参には抗疲労作用や抗うつ作用<sup>9)</sup>、陳皮にはグレリン分泌促進作用<sup>10)</sup>や抗不安作用<sup>11)</sup>、五味子にはPGC-1 $\alpha$ 発現上昇の報告<sup>12)</sup>などがあり、食欲不振や低栄養の改善に寄与すると考えられる。

これまでにわれわれは、食欲不振を有する低栄養患者を

対象とし、患者の栄養状態の改善に着目した報告を行っている<sup>13)</sup>。今回、体重と疲労感に着目して解析を追加し、消化器症状や精神症状との関連について考察を行ったので報告する。

## 対象と方法

先の研究<sup>13)</sup>は、2022年3月から同年12月までに順天堂東京江東高齢者医療センター消化器内科に通院中の食欲不振を有する低栄養患者20例を対象としたものである。対象患者にはクラシエ人参養栄湯エキス細粒(KB-108)を1日7.5g(分2)、食前または食間に12週間投与した。評価項目として、CONUTスコア、SNAQ、Geriatric Nutritional Risk index(GNRI)、血清アルブミン値(Alb)、プレアルブミン値、体重、BMI、出雲スケール、EAT-10、Chalder Fatigue Scale(CFS)、基本チェックリスト(KCL)、Modified Constipation Scoring System(mCSS)を用いて、治療前と12週後に評価を行っている。対象患者20例のうち完遂症例は16例、有害事象による中止は4例であった。

今回、薬剤投与を完遂できた16例を新たな対象とし

表 患者背景

解析対象集団の例数		16
年齢(歳)		83.2±4.4
性別	男性	4(25.0%)
	女性	12(75.0%)
身長(m)		1.5±0.1
体重(kg)		45.1±9.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		19.8±2.6
体重増加群		n=10
体重減少群		n=6
CFS改善群		n=12
CFS悪化群		n=4
白血球数(10 <sup>9</sup> /L)		5.4±1.1
赤血球数(10 <sup>12</sup> /L)		3.9±0.5
血小板数(10 <sup>9</sup> /L)		206.1±39.2
リンパ球数(/μL)		1007.5±239.0
AST(U/L)		24.0±8.1
ALT(U/L)		18.6±10.5
γ-GTP(U/L)		25.6±16.0
TP(g/dL)		6.8±0.4
血清アルブミン(g/dL)		3.9±0.2
総コレステロール(mg/dL)		189.5±33.0
HDLコレステロール(mg/dL)		65.3±15.0
LDLコレステロール(mg/dL)		102.6±27.2
トリグリセリド(mg/dL)		110.5±39.0
空腹時血糖(mg/dL)		138.9±47.2
HbA1c(%)		6.2±0.9
CRP(mg/L)		0.2±0.3
プレアルブミン値(mg/dL)		23.3±3.4
SNAQ		13.7±1.5
CFS	身体的項目	11.5±4.2
	精神的項目	7.9±3.3
	合計	19.4±7.2
出雲スケール	胸やけ	3.0±2.9
	胃の痛み	1.8±1.9
	胃もたれ	3.4±3.6
	便秘	3.9±3.4
	下痢	2.8±2.3
	合計	14.8±11.9
KCL	日常生活関連動作	1.3±1.4
	運動器の機能	1.9±1.5
	低栄養状態	0.6±0.6
	口腔機能	1.4±1.0
	閉じこもり	0.7±0.6
	認知機能	0.8±0.7
	抑うつ気分	2.1±1.6
	合計	8.8±4.8
EAT-10		5.3±7.8
mCSS		3.7±2.9
CONUT		2.1±1.1
GNRI		95.9±5.9

(表)、①人參養栄湯を投与して体重が増加した群(体重増加群)と減少した群(体重減少群)、および②人參養栄湯を投与してCFSが改善した群(CFS改善群)とCFSが悪化した群(CFS悪化群)における層別解析を実施した。介入前後の比較においては、Wilcoxon符号付順位検定で行い、有意水準は両側5%とした。また、層別解析での背景因子の検討はStudent's t-testを用いた。

## 結果

先の研究<sup>13)</sup>では、CONUTスコア、SNAQ、GNRI、Alb、プレアルブミン値、体重、BMI、出雲スケール、EAT-10、KCL、mCSSにおいて統計学的有意差は認めず、栄養状態の改善は確認できなかったが、今回の検討でCFSにおいては、投与前19.38±7.23に比べて、投与後17.25±7.36と改善を認めた(n=16、p=0.049)(図1)。CFS改善群、悪化群は、各々12例、4例であった。また、体重増加群と減少群は各々10例、6例であった。

### (1) 体重増加群と体重減少群について

<体重増加群・体重減少群における背景因子の検討>

今回の検討において、体重増加群40.98±6.28(n=10)では、体重減少群51.98±8.76(n=6)と比べて、投与前の体重が少なかった(p=0.016)(図2)。

図1 人參養栄湯投与によるCFSの変化

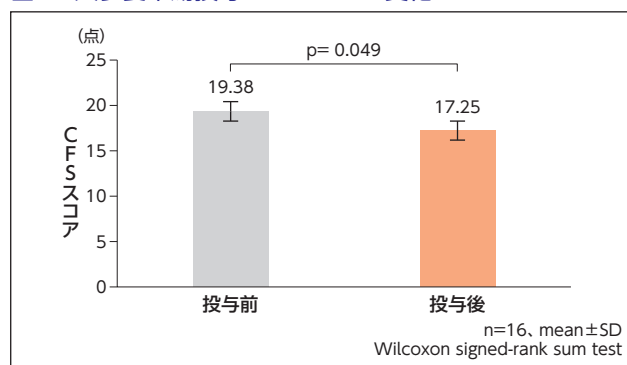
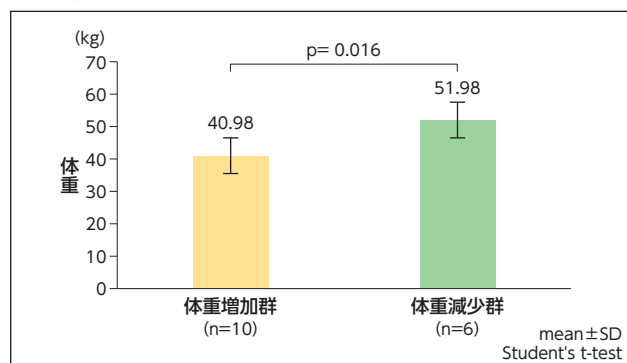


図2 投与前の体重



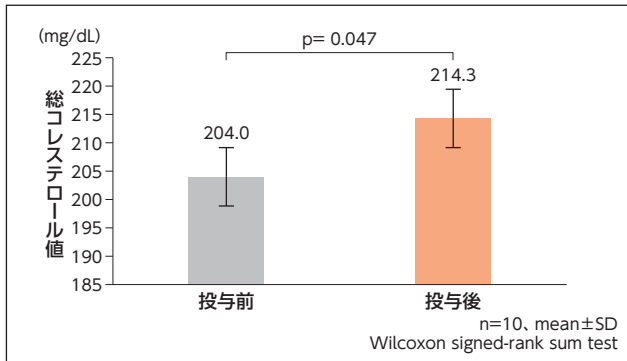


なお、BMIにおいては体重増加群 $18.84 \pm 2.59$ では、体重減少群 $21.32 \pm 1.25$ と比べて、低値の傾向を認めた( $p=0.059$ )。

#### <体重増加群における層別解析>

総コレステロール値においては、投与前 $204.00 \pm 30.87$ mg/dLに比べて、投与後 $214.3 \pm 34.58$ mg/dLの方が高値であった( $n=10$ ,  $p=0.047$ ) (図3)。

図3 体重増加群における総コレステロール値の変化



## (2) CFS改善群とCFS悪化群について

### <CFS改善群・CFS悪化群における背景因子の検討>

KCL(抑うつ気分)において、CFS改善群 $2.58 \pm 1.62$ ( $n=12$ )では、CFS悪化群 $0.75 \pm 0.96$ ( $n=4$ )と比べて点数が高かった( $p=0.023$ ) (図4)。

出雲スケール(便秘)において、CFS改善群 $4.75 \pm 3.57$

図4 投与前のKCL(抑うつ気分)

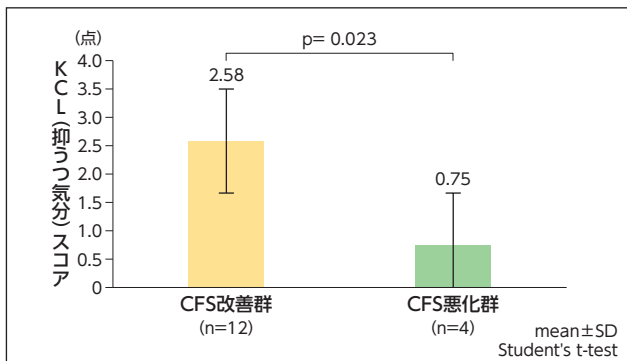
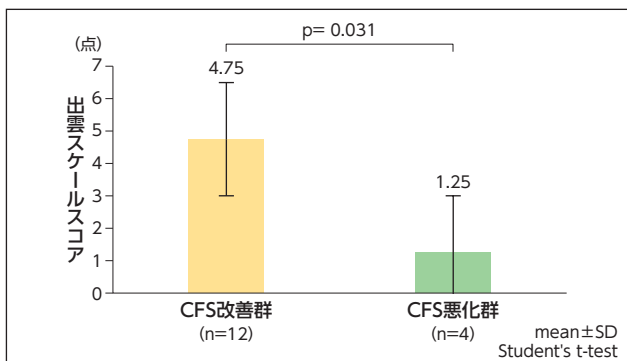


図5 投与前の出雲スケール(便秘)



( $n=12$ )では、CFS悪化群 $1.25 \pm 1.89$ ( $n=4$ )と比べて点数が高かった( $p=0.031$ ) (図5)。

### <CFS改善群における層別解析>

総コレステロールにおいては、投与前 $190.80 \pm 30.80$ mg/dLに比べて、投与後 $201.10 \pm 32.88$ mg/dLの方が高値であった( $n=12$ ,  $p=0.013$ ) (図6)。

KCL(合計)においては、投与前 $10.00 \pm 4.81$ に比べて、投与後 $7.92 \pm 4.25$ と改善傾向を認めた( $n=12$ ,  $p=0.060$ ) (図7)。

KCL(日常生活関連動作)においては、投与前 $1.73 \pm 1.55$ に比べて、投与後 $1.09 \pm 1.41$ と低下した( $n=12$ ,  $p=0.043$ ) (図8)。

KCL(抑うつ気分)においては、投与前 $2.58 \pm 1.55$ に比べて、投与後 $1.67 \pm 1.60$ と低下した( $n=12$ ,  $p=0.030$ )

図6 CFS改善群における総コレステロール値の変化

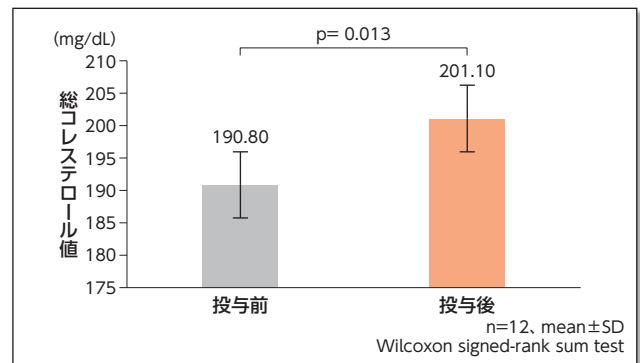


図7 CFS改善群におけるKCL(合計)の変化

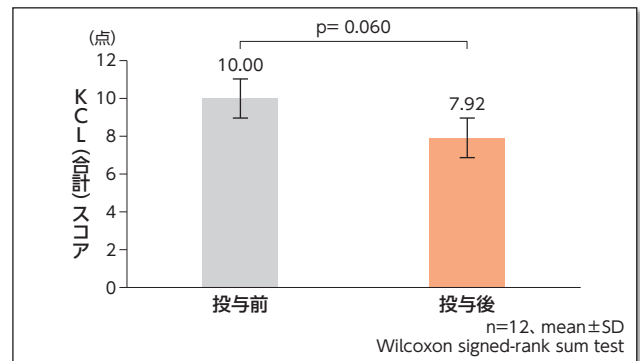
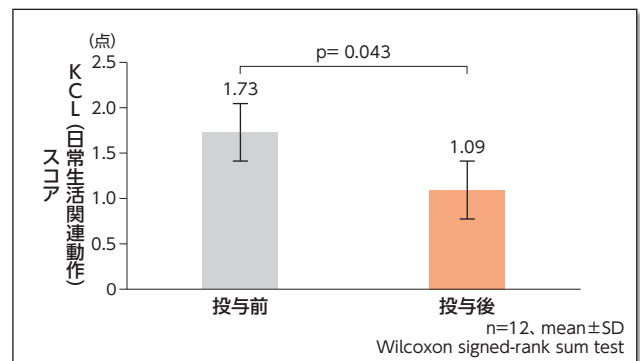


図8 CFS改善群におけるKCL(日常生活関連動作)の変化



(図9)。

SNAQにおいては、投与前 $13.42 \pm 1.55$ に比べて、投与後 $14.17 \pm 1.46$ では改善傾向を認めた( $n=12$ ,  $p=0.068$ ) (図10)。

mCSSSにおいては、投与前 $4.5 \pm 2.81$ に比べて、投与後では $3.67 \pm 3.22$ と改善傾向を認めた( $n=12$ ,  $p=0.090$ ) (図11)。

## 安全性

今回の解析対象16例における有害事象は認められなかった。

図9 CFS改善群におけるKCL(抑うつ気分)の変化

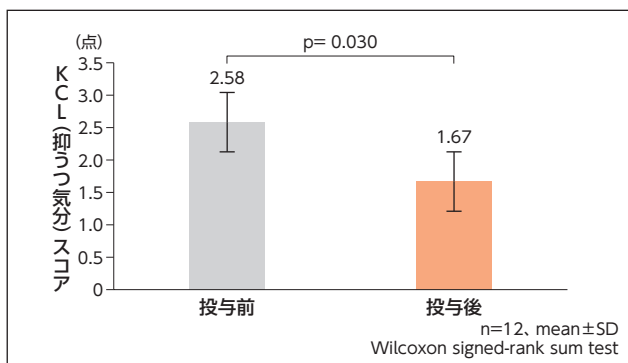


図10 CFS改善群におけるSNAQの変化

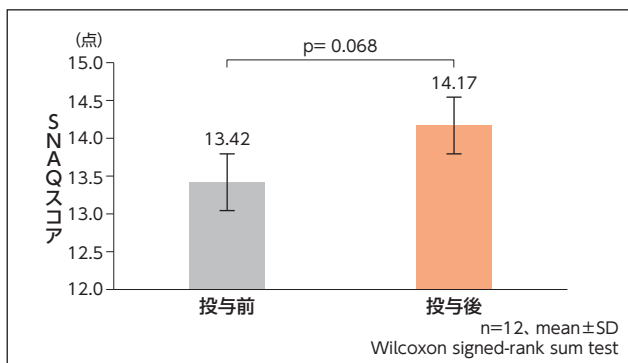
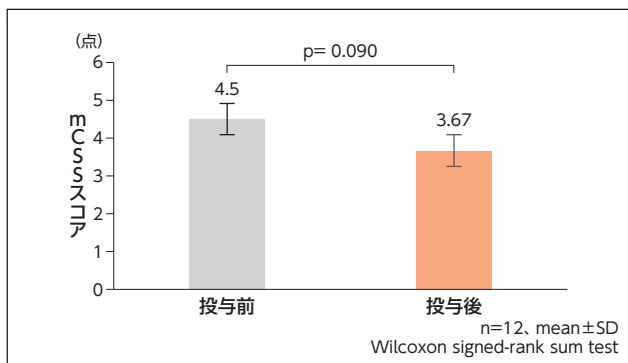


図11 CFS改善群におけるmCSSSの変化



## 考察

本研究では、体重増加群と体重減少群およびCFS改善群とCFS悪化群における層別解析を実施したところ、人參養榮湯投与による体重増加群では体重減少群と比べて、投与前の体重が少なく、さらにCFS(疲労感)改善群では、抑うつ気分や便秘症状と関連することを明らかにした。またCFS全体(16例)は治療前後で有意な改善がみられた。人參養榮湯の食欲不振や疲労感の改善はシェーグレン症候群患者でも報告<sup>14)</sup>されており、マウスを用いた検討で骨格筋エネルギー代謝改善作用<sup>15)</sup>も知られている。また人參養榮湯の構成生薬の一つである人參には、抗疲労効果や抗うつ作用<sup>9)</sup>があり、今回の結果は高齢者の疲労感改善に有効であることを裏づけるものであった。

体重増加/減少群における背景因子の検討で体重増加群では体重減少群と比べて、投与前の体重が少なかったことは、低体重である「気血兩虚」を呈する患者へ人參養榮湯を投与すると、より体重増加への効果が期待できる可能性を示唆している。人參養榮湯投与による体重増加群では、総コレステロール値が上昇し、栄養指標が増加していた。

またCFS改善群では、CFS悪化群に比べて、抑うつ気分や便秘症状が高値であった。意欲が低下した「気虚」、胃腸の働きが虚弱化した「ガットフレイル」と考えられる患者に投与すると、疲労感の改善が得られる可能性がある。人參養榮湯投与によるCFS改善群では、総コレステロール値が上昇し、日常生活関連動作や抑うつ気分が改善し、食欲や便秘症状が改善傾向を認め、脳腸相関との影響により、疲労感の改善が得られた可能性も考えられた。本研究のlimitationとしては、少数例の検討であること、単施設の非盲検非対照前後比較試験で探索的研究であること、生活習慣・食習慣等を聴取していないことなどがある。

今回、体重増加群やCFSの改善群における層別解析の検討では、栄養指標・日常生活関連動作・抑うつ気分・食欲・便秘症状等との関連が認められた。人參養榮湯は構成生薬である遠志の精神賦活作用などの作用機序を介して、精神症状へ直接アプローチすることは既に知られている<sup>16)</sup>。しかし、今回の結果から人參養榮湯投与により便秘症状や食欲や抑うつ気分がCFS改善と関連する「脳腸相関」の可能性についても窺い知ることができたことは、非常に興味深い点と考えられた。今後、詳細なメカニズムについてもさらなる検討が期待される。

## 結 語

低栄養を呈する患者に人参養栄湯を投与したところ、疲労感の改善が認められた。また気血両虚と考えられる低体重の患者では、体重増加が見られた。人参養栄湯投与によるCFS改善群では、CFS悪化群と比べて抑うつ気分や便秘症状の点数が高かった。また、人参養栄湯投与により、体重増加群では栄養指標が改善し、CFS改善群では栄養指標や日常生活関連動作や抑うつ気分が改善し、食欲や便秘症状の改善傾向を認めており、「脳腸相関」を介したメカニズムの関与も示唆された。

## 【参考文献】

- 1) Incalzi RA, Gemma A, Capparella O et al.: Energy intake and in-hospital starvation. A clinically relevant relationship. *Arch Intern Med* 156: 425-429, 1996
- 2) 前田憲男, 吉岡 毅, 甄 立学 ほか: 高齢者の食欲不振. *医学と薬学* 71: 831-840, 2014
- 3) Antonelli Incalzi R, Landi F, Cipriani L et al.: Nutritional assessment : a primary component of multidimensional geriatric assessment in the acute care setting. *J Am Geriatr Soc* 44: 166-174, 1996
- 4) Landi F, Zuccala G, Gambassi G, et al.: Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 47: 1072-1076, 1999
- 5) Cederholm T, Jagren C, Helstrom K.: Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 98: 67-74, 1995
- 6) Gavazzi G, Krause K-H.: Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*: 659-666, 2002
- 7) 吉田貞夫: 回復期リハビリテーション病棟に入院する高齢者の栄養状態とアウトカム. *静脈経腸栄養* 28: 1051-1056, 2013
- 8) Uto NS, Amitani H, Atobe Y et al.: Herbal medicine Ninjin'yoeito in the treatment of sarcopenia and frailty. *Front Nutr* 5: 126, 2018
- 9) 藤田日奈, 村田健太: 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
- 10) Takeda H, Sadakane C, Hattori T et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 134: 2004-2013, 2008
- 11) Ito A, Shin N, Tsuchida T et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. *Molecules*. 18: 10014-10023, 2013
- 12) Kim Y, Yoo S, Chae C et al.: Omija Fruit Extract Improves Endurance and Energy Metabolism by Upregulating PGC-1  $\alpha$  Expression in the Skeletal Muscle of Exercised Rats. *Journal of Medicinal Food* 17: 28-35, 2014
- 13) 浅岡大介 ほか: 食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養栄湯の有用性の検討. *医学と薬学* 80: 1177-1187, 2023
- 14) 片山一朗、ほか: 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人参養栄湯の皮膚疾患特異的QOL改善効果の検討. *西日本皮膚科* 70: 516-521, 2008
- 15) Miyamoto A, Asai K, Kadotani H et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1  $\alpha$  Expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 27: 3063-3077, 2020
- 16) Ki Young Shin.: BT-11 is effective for enhancing cognitive functions in the elderly humans *Neurosci Lett* 465: 157-159, 2009

# 当院における人參養榮湯が有効であった3症例

藤田医科大学医学部内科学ばんだね病院 呼吸器内科(愛知県) 廣瀬 正裕

呼吸器疾患には様々な病気があり、多くの患者は症状が進行すると倦怠感・食欲不振・体重減少・Activities of Daily Living (ADL) の低下などが出現し、Quality of life (QOL) が低下する。原疾患に対する治療、リハビリテーション、栄養指導、酸素投与などを併用しながら病状を改善する様に試みるが、良好な結果を得られる症例は少ない。そこで、呼吸器疾患患者の倦怠感・食欲不振・体重減少・ADLの低下に対して有効とされる人參養榮湯を投与し、その有用性について検討した。

**Keywords** 人參養榮湯、特発性肺線維症、肺アスペルギローマ、肺非結核性抗酸菌症、誤嚥性肺炎

## はじめに

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD)、肺癌、誤嚥性肺炎、肺非結核性抗酸菌症、間質性肺炎などの呼吸器疾患が進行すると、倦怠感・食欲不振・体重減少・ADLの低下などが多くみられる。

人參養榮湯は、様々な呼吸器疾患に対し、多くの有効性の実証されている。

そこで、当院で倦怠感・食欲不振・体重減少・ADLの低下した呼吸器疾患患者に、人參養榮湯 7.5g/日(分2)を投与し有効であった3症例を報告する。

## 症例1 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)、左肺下葉アスペルギローマ

6X歳男性。200X年からIPFで外来通院中、当初ベタメタゾン 0.5mg/日投与と在宅酸素療法を導入。経過中、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) が出現し免疫抑制剤の投与が開始され、プレドニゾロン 10mg/日に変更。200X年ピルフェニドン 1800mg/日投与するも効果なく、発赤の副作用もあり、201X年ニンテダニブエタンスルホン酸塩 300mg/日に変更。

201X年に肺MAC (mycobacterium avium complex) 症を合併し、リファンピシン (RFP) 450mg+エタンブトール塩酸塩 (EB) 750mg+クラリスロマイシン (CAM) 800mgの投与を開始し、約3年で終了。

また、200X年1月と比べ201X年8月左肺下葉の嚢胞内に腫瘤陰影が増大傾向(図1)だったため、202X年2月気管支鏡検査を行い、肺アスペルギローマと診断した。

202X年2月ボリコナゾール 300mg/日の投与を開始するも肝機能障害が出現し、202X年4月イトラコナゾール

200mg/日へ変更。陰影は縮小傾向となった(図2)。

しかし、倦怠感、体動時息切れの症状が徐々に進行し、歩行距離の低下が認められた。202X年6月人參養榮湯の投与を開始した。

人參養榮湯投与後の経過を示す(表1)。

図1 症例1 左肺下葉の嚢胞内に腫瘤陰影が増大傾向

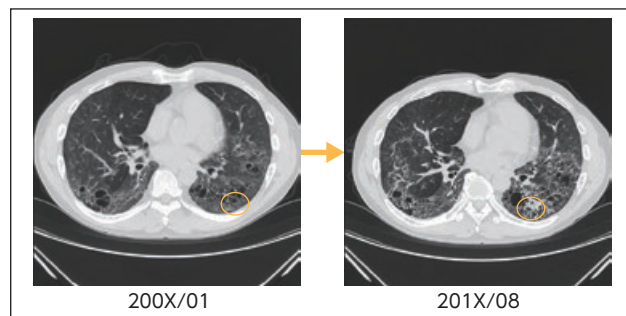


図2 症例1 イトラコナゾール投与後：陰影は縮小傾向

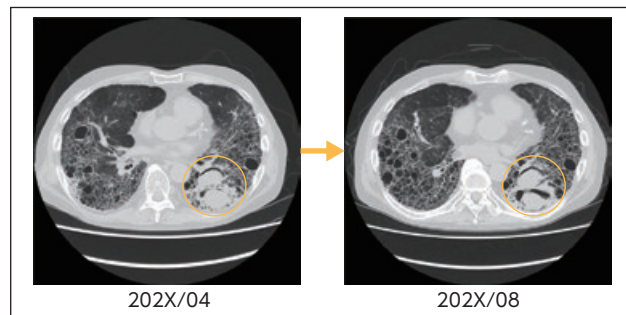


表1 症例1 人參養榮湯投与後の経過

人參養榮湯	投与前	投与8週後	投与16週後	投与24週後
6分間歩行距離	290m	303m	320m	328m
最低酸素飽和度	SpO <sub>2</sub> 86%	SpO <sub>2</sub> 86%	SpO <sub>2</sub> 87%	SpO <sub>2</sub> 89%
自覚症状	酸素吸入していても直ぐ息が苦しくなる倦怠感が進行	余り変わらない気がする	以前に比べて動いても苦しくない気がする倦怠感も回復	以前より動いても苦しくない倦怠感も回復

## 症例2 肺非結核性抗酸菌症

8X歳女性。202X年2月頃から、軽い乾性咳嗽、微熱、倦怠感が持続していた。既往歴はなく、ここ数年は健康診断を受けていなかった。202X年6月、近医を受診され紹介受診。

初診時の採血でWBCは正常、CRP、血沈1時間値の軽度上昇を認めた。初診時の画像を示す(図3)。

202X年7月気管支洗浄液で抗酸菌塗抹1+、MAC-PCR陽性、培養でもMAC陽性。202X年8月RFP 300mg+EB 500mg+CAM 800mgの投与を開始したが、約6ヵ月で食欲・ADLの低下が進行し、治療中断。

その後、約1ヵ月たってもADLの改善がなく、体重減少も進行したため人參養榮湯の投与を開始した。

人參養榮湯投与後の経過を示す(表2)。

図3 症例2 初診時の画像

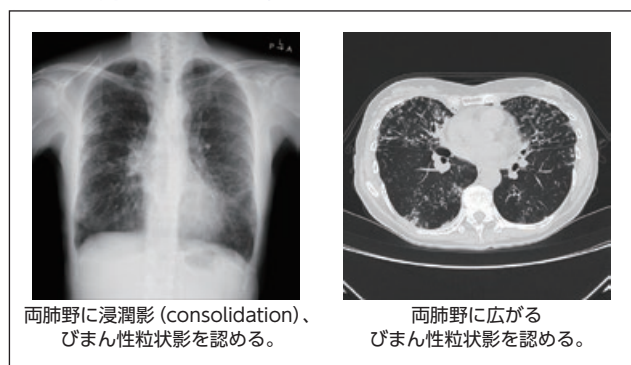


表2 症例2 人參養榮湯投与後の経過

人參養榮湯	投与前	投与4週後	投与8週後	投与12週後
自覚症状	倦怠感 食思不振	症状改善傾向	以前と同様な状態に戻った	以前より体調が良い
体重	49kg→45kg	47kg	49kg	50kg
Alb	3.2g/dL →2.6g/dL	2.8g/dL	3.1g/dL	3.2g/dL

## 症例3 誤嚥性肺炎

8X歳男性。202X年2月に近医より紹介受診。3日前から発熱と湿性咳嗽が出現。

約2年前より食事中にむせることが多かった。1年前から同様の症状で2回入退院を繰り返し、嚥下リハビリなども行っていた。以前と比べ、徐々にADLの低下を認めている。約1ヵ月前にも誤嚥性肺炎で12日間入院していた。

受診時の採血でWBC 12000/ $\mu$ L、CRP 12.56mg/

dL、BUN 32mg/dLの高値。受診時の画像で右下肺野に肺炎像を認めた(図4)。

既往歴で2年前に脳梗塞を発症したが麻痺は軽度、HbA1c 8.9%と糖尿病コントロール不良。身体所見は右中下肺野に湿性ラ音、BP 82/60mmHg、SpO<sub>2</sub> 92%と低血圧・低酸素状態であった。

入院後、補液と抗生剤のスルバクタムナトリウム/アンピシリンナトリウム(SBT/ABPC)を投与し10日で改善した。しかし、以前よりADLは低下したため、栄養指導、リハビリと外来での人參養榮湯の投与を開始した。

人參養榮湯投与後の経過を示す(表3)。

図4 症例3 受診時の画像

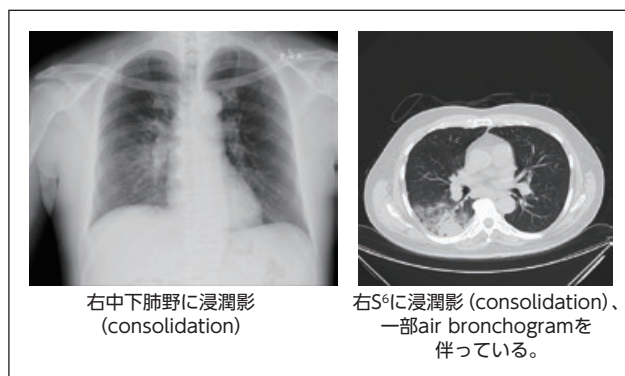


表3 症例3 人參養榮湯投与後の経過

人參養榮湯	投与前	投与8週後	投与16週後	投与24週後
自覚症状	倦怠感 食思不振 嚥下機能低下	症状改善傾向 食事摂取改善傾向	症状改善 食事摂取で時々むせるが以前より回復	以前より良い
ADL	下肢筋力低下があり歩行困難	介助で杖歩行	杖歩行可能	左記同様
Alb	3.1g/dL →2.4g/dL	2.9g/dL	3.2g/dL	3.2g/dL

## 考 察

漢方薬では、補中益気湯・十全大補湯・人參養榮湯などが、体力低下・食欲不振・病後の易疲労感・貧血などで使用されている。人參養榮湯は、十全大補湯と構成生薬が似ているが、食欲不振・気分障害・倦怠感に加え、慢性的な呼吸器症状(喀痰分泌亢進など)に作用する生薬が含まれているのが特徴である。

COPD患者のフレイルに対して人參養榮湯が身体活動性やQOLの改善に効果を示したとされている<sup>1,2)</sup>。他にも

肺癌、肺MAC症、間質性肺炎などの様々な呼吸器疾患において、倦怠感・食欲不振・体重減少・ADLの低下を改善したとの多数の症例報告がある<sup>3-5)</sup>。

また、人參養榮湯の作用機序の1つには、視床下部にある神経ペプチドY(NPY)と胃から放出されるグレリンを介した食欲亢進作用<sup>6)</sup>や抗サルコペニア作用<sup>7)</sup>がある。また、グレリン-NPYの下流にはオレキシンが存在し、これも食欲促進作用や行動活性化をもたらすものと考えられる<sup>8)</sup>。

他にも、加齢に伴う小腸機能低下を抑制する作用<sup>9)</sup>など、様々なことが示唆されている。

そこで、当院も積極的に呼吸器疾患が原因で倦怠感・食欲不振・体重減少・ADLの低下している患者に、原疾患に対する治療、リハビリテーション、栄養指導、酸素投与などに併用して人參養榮湯の投与を進め、良好な結果が得られている。

今回提示した3症例では、症例1は6分間歩行距離の増加、最低酸素飽和度の上昇、倦怠感・息切れ症状の改善。症例2は倦怠感・食欲不振の症状改善、体重増加、血清

Alb値が上昇。症例3は倦怠感・食思不振・嚥下機能低下の改善、下肢筋力が増加し歩行可能となり、血清Alb値が上昇している。これらの結果から、人參養榮湯を併用することで、より効果が得られたことを示した。現在、3症例とも副作用は認めず、継続加療中である。

## 結 語

今回、倦怠感・食欲不振・体重減少・ADLの低下した呼吸器疾患患者に、人參養榮湯を投与し有効であった症例を経験した。

このような症例に対して、原疾患の治療、リハビリテーション、栄養指導、酸素投与だけでなく、人參養榮湯を追加することも有用であることが示唆された。

今後、呼吸器疾患を含め、消耗性疾患患者に対して、QOLが低下する前に、積極的に人參養榮湯の投与を行っていきたい。

## 【参考文献】

- 1) Hirai K, et al: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin'yoeito Therapy: A Case Report. *Front Nutr.* 2018 Sep 4; 5: 71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018
- 2) Hirai K, et al: Usefulness of Ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *J Altern Complement Med.* 2020 Aug; 26: 750-757. doi: 10.1089/acm.2020.0083. Epub 2020 Jun 17
- 3) Kushima H, et al: Case Report: Efficacy of Ninjin'yoeito Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Front Nutr.* 2021 Apr 29; 8: 548076. doi: 10.3389/fnut.2021.548076. eCollection 2021
- 4) 西川正憲: 肺癌、COPD、肺MAC症での人參養榮湯の使用経験. *phil漢方* 91: 10-12, 2022
- 5) 畑地 治: 呼吸リハビリテーションと人參養榮湯併用が効果を認めた2症例. *phil漢方* 91: 13-15, 2022
- 6) 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
- 7) Ohsawa M et al: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. *Front Pharm.* 2018 Nov 30; 9: 1400. doi: 10.3389/fphar.2018.01400. eCollection 2018
- 8) 乾 明夫: がん緩和医療と人參養榮湯 - より良き支持療法を目指して. *phil漢方* 71: 13-17, 2018
- 9) 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, 人參養榮湯, 半夏瀉心湯エキス剤の作用 -. *日東医誌* 48: 7-15, 1997

# 咳喘息患者の黄砂飛散時の 咳嗽増悪に対する半夏厚朴湯の効果

医療法人社団緑英会 南しみずメディカルクリニック (静岡県) 木内 英則

日常診療において長引く咳や頑固な咳を主訴に医療機関を受診する患者は多く、近年では喘鳴や呼吸困難を呈する気管支喘息患者よりも多い。咳喘息の治療にはICS、ICS・LABAが第一選択であり、多くの症例で有効である。しかし、ICS治療に抵抗性の症例や、良好にコントロールされているながら黄砂飛散時期に増悪する症例もある。筆者は黄砂の飛散時に症状が増悪した咳喘息患者に半夏厚朴湯が奏効した症例を経験したので供覧する。

## Keywords 咳喘息、半夏厚朴湯、黄砂

### はじめに

咳喘息は慢性咳嗽を症状とする喘息の亜型であり喘鳴を伴わず呼吸困難もなく気管支拡張薬が有効と定義されている(表)<sup>1, 2)</sup>。咳嗽は夕方以降、夜間に強く不眠などで日常生活が障害されることが多い。さらに一部のケースでは咳優位型喘息や定型的喘息に移行することが知られている。治療はICS・LABA(吸入ステロイド剤・長時間作用型 $\beta_2$ 刺激剤)吸入療法が推奨されているが<sup>1)</sup>、ICS治療に抵抗性で慢性咳嗽が残存する場合も少なくない。

安定した咳喘息症例で季節性に黄砂飛散の時期に増悪するケースが存在し、漢方療法の半夏厚朴湯の併用が奏効した症例を報告する。

表 咳喘息の診断基準<sup>1)</sup> (下記1~2のすべてを満たす)

1. 喘鳴を伴わない咳嗽が8週間以上\*持続  
聴診上もwheezesを認めない
2. 気管支拡張薬( $\beta_2$ 刺激薬など)が有効  
\*: 3~8週間の遷延性咳嗽であっても診断できるが、3週間未満の急性咳嗽では原則として診断しない。

#### 参考所見

- (1) 末梢血・喀痰好酸球増多、FeNO濃度高値を認めることがある(特に後2者は有用)
- (2) 気道過敏性が亢進している
- (3) 咳症状にはしばしば季節性や日差があり、夜間~早朝優位のことが多い

### 症例1 42歳 女性 季節性増悪を繰り返す咳喘息

既往歴はアレルギー性鼻炎、喫煙歴なし。  
4年前よりウィルス感染後と毎年3月以降になると咳嗽

が2ヵ月あまり継続した。喘鳴や呼吸困難はないが咳嗽は夜間に強い傾向があった。

初診時呼気NO濃度(FeNO) 47ppb、血中好酸球 320/ $\mu$ L、IgE 16IU/mL、IgE RAST スギ、コナヒョウヒダニ陽性、モストグラフ R5 2.81cmH<sub>2</sub>O/L/s、R20 3.57cmH<sub>2</sub>O/L/sと呼吸抵抗の増加を認めた。周波数依存性はなく喘息パターンと診断した。

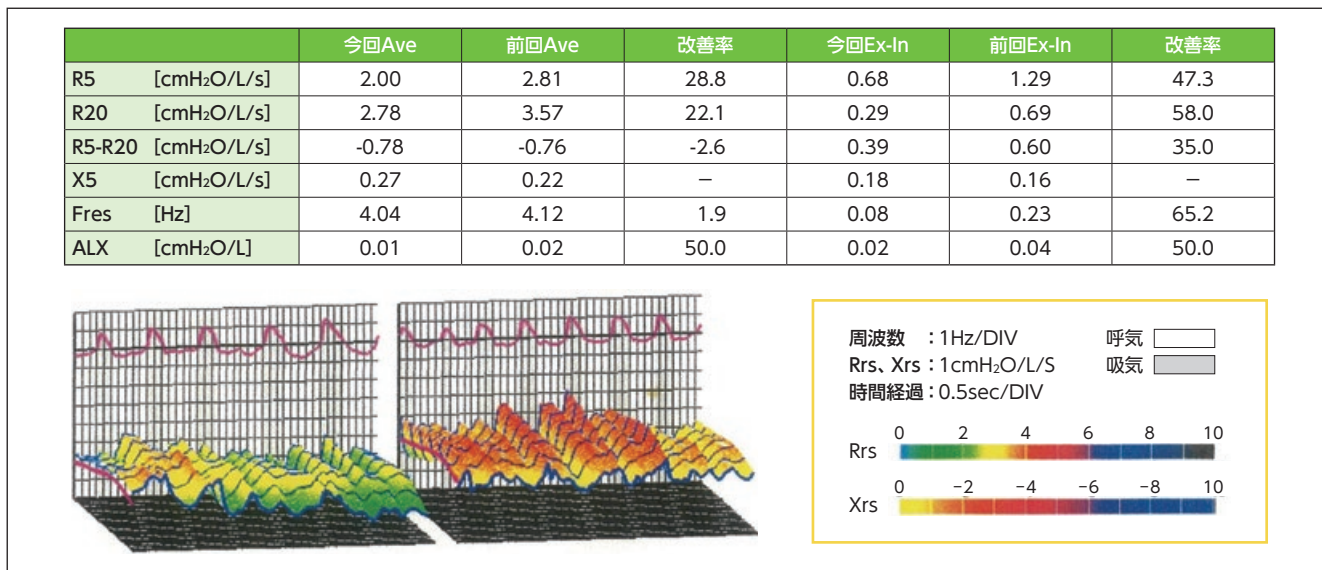
ICS・LABA吸入療法によりFeNO 12ppb、呼吸抵抗もR5 2.00cmH<sub>2</sub>O/L/s、R20 2.78cmH<sub>2</sub>O/L/sと正常化し(図1:次頁参照)、気管支拡張剤の吸入が効果あることより咳喘息と診断した。その後、咳嗽発作もなくコントロール良好だったが3月中旬の黄砂飛散を契機に夜間の咳嗽が再発した。FeNO 20ppb、呼吸抵抗もR5 2.00cmH<sub>2</sub>O/L/sと変化はなかったがロイコトリエン受容体拮抗薬(LTRA剤)プラナルカストの投与でも咳嗽の改善はなく、咳VAS 75mmと増悪した。黄砂飛散の咽喉頭違和感、狭窄感が強く昼間の会話時の咳嗽が強くなり半夏厚朴湯 6.0g/日(分2)を投与した。

投与2週間後には咳嗽は著明に改善し、咳VAS 20mmとなり咽喉頭違和感も消失し明らかな有効性を認めた。その後黄砂飛散の時期は投与を継続し、コントロールは良好となった。

### 症例2 73歳 男性 胃食道逆流症(GERD)を合併する咳喘息

既往歴は食道裂孔ヘルニア、高血圧、喫煙歴なし。1月上旬にウィルス感染後に2ヵ月継続する慢性咳嗽があり初

図1 症例1



診した。

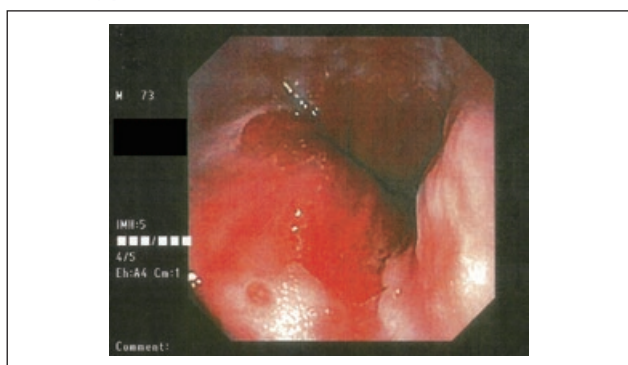
初診時FeNO 37ppb、血中好酸球 324/ $\mu$ L、IgE 112IU/mL、モストグラフ R5 2.99cmH<sub>2</sub>O/L/s、R20 3.68cmH<sub>2</sub>O/L/sと呼吸抵抗の増加を認めた。周波数依存性はなく喘息パターンと診断した。喘鳴なくFeNO高値で気管支拡張剤が有効なことより咳喘息と診断し、ICS・LABA吸入療法を継続した。

ICS・LABA吸入療法によりFeNO 12ppb、呼吸抵抗もR5 2.10cmH<sub>2</sub>O/L/s、R20 2.68cmH<sub>2</sub>O/L/sと正常化するも、咳嗽は咳VAS 75mmとあまり改善がなかった。

嘔声と胸やけ、胸痛があり咽喉頭違和感がありFスケール12点とGERD(胃食道逆流症)の合併を疑い、当院にて上部消化管内視鏡を施行した。内視鏡所見では食道裂孔ヘルニアに加えグレードAのGERDと診断し(図2)、PPIおよびイトプリド塩酸塩投与により咳嗽、胸痛はほぼ改善した。

しかしながら3月中旬の黄砂飛散を契機に昼間の咽喉頭違和感や夜間の咳嗽が再発した。FeNO 20ppb、呼吸抵抗もR5 2.10cmH<sub>2</sub>O/L/sと変化なく、ICS・LABA吸入療法は咳喘息には有効と思われたが咳VAS 75mmと増悪し

図2 症例2



た。黄砂飛散時の咽喉頭違和感、嘔声、食道狭窄感が強く昼間の会話時の咳嗽が強く半夏厚朴湯 6.0g/日(分2)を投与した。

投与2週間後には咳嗽は著明に改善し(咳VAS 10mm)、咽喉頭違和感も嘔声も消失し明らかな有効性を認めた。

### 症例3 53歳 女性 COVID-19罹患後に発症した咳喘息

既往歴はアレルギー性鼻炎、喫煙歴なし。5ヵ月前にCOVID-19に罹患した2週間後より胸部不快感、軽度の呼吸困難を伴う咳嗽発作があり、夜間に増悪する傾向があった。他院でICS・LABA(ブデソニド・ホルメテロール)吸入剤と麦門冬湯を投与されるも咳嗽発作は継続し当院を初診した。

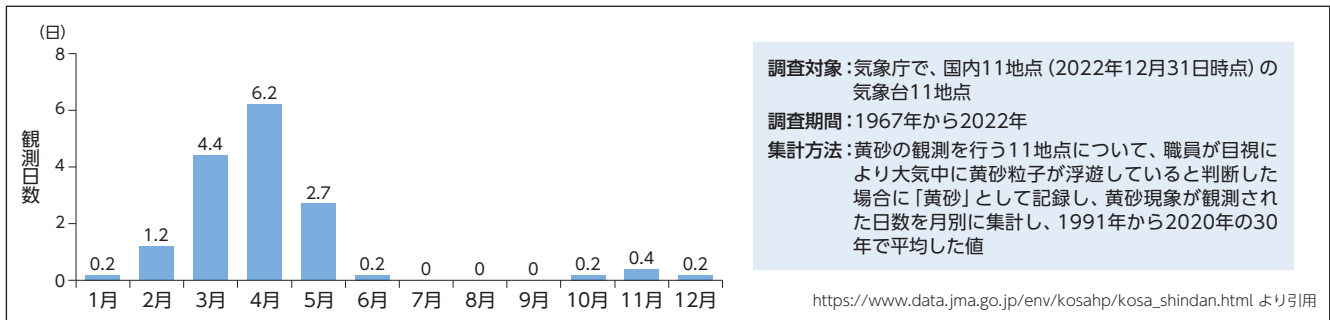
初診時、胸部レントゲン写真は異常なく喘鳴はなく、FeNO 34ppb、血中好酸球 320/ $\mu$ L、IgE 188IU/mLと高値で、モストグラフ R5 2.88cmH<sub>2</sub>O/L/s、R20 3.58cmH<sub>2</sub>O/L/sと呼吸抵抗の増加を認めた。周波数依存性はなく喘息パターンと診断した。

気管支拡張剤で咳は軽減することから咳喘息と診断した。しかしながら本例はICS・LABA治療抵抗性で咳受容体感受性亢進を合併しているものと考え、この病態に有効なLAMAとLTRA剤に変更したところ、2週間後には咳嗽発作は著明に改善し咳VAS 10mmとコントロール良好となった。

その後、トリプル製剤吸入療法のみ継続しコントロールは良好であったが、3月上旬の黄砂の飛散を契機に咳嗽発作が増悪した。FeNO 12ppb、呼吸抵抗もR5 2.00cmH<sub>2</sub>O/L/sと変化なく、LTRA剤(プラフルカスト)併用や麦門冬



図3 月別黄砂観測日数平年値(1967年~2022年)



湯の投与でも改善なく、咳VAS 75mmと増悪した。黄砂飛散時の咽喉頭違和感、狭窄感が強くめまいや夜間の不眠などの自律神経症状も合併し、かつ舌痛もあることより半夏厚朴湯 6.0g/日(分2)を投与した。

投与2週間後には咳嗽は著明に改善し咳VAS 10mm、咽喉頭違和感も消失し明らかな有効性を認めた。

## 考察

咳喘息は近年、増加の傾向があり当院では喘鳴や呼吸困難を呈する定型的気管支喘息よりもはるかに患者数が多い。診断は定型的喘息と異なり喘鳴や呼吸困難がなく咳嗽のみを症状としており、アトピー素因も50%と低く呼吸検査上も異常を認めないため気管支拡張剤が有効なこと以外は診断法が少ない。当院でも呼気中一酸化炭素濃度測定をルーチン化しているが正常例も多く補助診断法となる<sup>3)</sup>。呼吸抵抗試験(モストグラフ)も正常例が少なくないが、気管支拡張剤吸入前後の改善率や治療効果の判定には有用であった。

治療は定型的喘息と同様にICSあるいはICS・LABA剤が第一選択となり、多くの症例では有効である。さらにLTRA剤の追加あるいは吸入手技上ICSが困難な場合は漢方が代替薬として投与される。

漢方治療は日本呼吸器学会の咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019では麦門冬湯、柴朴湯、小青竜湯、清肺湯、滋陰降火湯、半夏厚朴湯、六君子湯が掲載されている。半夏厚朴湯は症例2のようなGERD合併例で咽喉頭違和感や狭窄感のある症例では効果があるとされている。さらに半夏厚朴湯は中枢的作用によりGERD症例の嚥下反射や咳反射を改善させている可能性がある<sup>4)</sup>。

咳喘息は症状が安定して治療中止後に再燃、増悪する症例1のようなケースが多く、定型的喘息同様のウイルス感染・冷乾気・黄砂や花粉の飛散が増悪因子である。

黄砂の飛散は気象庁データ(図3)によれば例年2月から始まり3月から4月末がピークである。この時期に増悪する咳喘息症例は多い<sup>5)</sup>。

黄砂による増悪は粒子状物質吸入と大気汚染物質吸入が影響している可能性がある。粒子状物質は2.5 $\mu$ 以下の微小粒子物質(PM2.5)が多く粒子自体の吸入で咳喘息を悪化させていると思われる。さらに黄砂に付着している大気汚染物質のDEPはIL-4産生やIgE分泌促進し気道炎症を増強すると報告されている。

さらにこれら物質は気道粘膜の咳感受性亢進や咽喉頭粘膜の炎症による異常感や咳反射にも影響しており、本病態に効果のある半夏厚朴湯の併用が有用だったと思われる。

COVID-19感染拡大後は症例3のようなICS・LABA吸入治療抵抗性咳喘息症例が増加しており咳受容体感受性亢進を合併しているものと思われ、この病態に有効なLAMAとLTRA剤を併用し著効する例が増加している。最近ではICS・LABA/LAMA剤、いわゆるトリプル製剤が複数発売されており有用である。

しかしながらこれらの治療でも咳嗽が残る例や再燃を繰り返すケースもある。COVID-19感染後の咳喘息症例は咽喉頭違和感や不安感や不眠や息切れを訴えるケースも多く<sup>6)</sup>、本症例のように黄砂飛散を契機に再燃するケースもあり咽喉頭違和感や不安感、うつ状態に効果のある半夏厚朴湯が著効した。

咳喘息症例のうち黄砂飛散時期に増悪し、ICS・LABA吸入治療によっても効果不十分で咽喉頭異常感や狭窄感、さらに不安感や不眠のあるケースには半夏厚朴湯の投与を検討することは有用と思われる。

なお、半夏厚朴湯が原因と思われる副作用は認められなかった。

## 参考文献

- 1) 日本呼吸器学会: 咳嗽・喀痰の診療ガイドライン2019. メディカルレビュー社, 2019
- 2) 新実彰男: 慢性咳嗽・咳喘息. 診断と治療のABC, 135(別冊), 2018
- 3) 清水大樹 ほか: 咳診療における呼気一酸化炭素測定の有用性. 日本呼吸器学会誌 49: 156-160, 2011
- 4) 加藤士郎 ほか: 胃食道逆流症に伴う呼吸器症状に対する半夏厚朴湯の有効性. 漢方と最新治療 14: 333-338, 2005
- 5) 東 朋美 ほか: 黄砂とアレルギー疾患. エアロゾル研究 29: 212-217, 2014
- 6) 大申文隆 ほか: コロナ後遺症の現状と課題. 四国医学雑誌 79: 25-32, 2023

# 咳や消化器症状に対する柴朴湯の使用経験

医療法人社団 桑島内科医院 (香川県) 桑島 靖子

柴朴湯は小柴胡湯の証と半夏厚朴湯の証が兼ね備わる患者の治療に用いられる漢方処方であり、呼吸器症状の他に消化器症状などの様々な症状の改善が期待できる。本稿では柴朴湯の処方によってCOVID-19罹患後の咳嗽と食欲不振が早期に改善した症例と、逆流性食道炎やSIBOに伴う腹部膨満感が早期に改善した症例を供覧し、柴朴湯の可能性について考察した。

**Keywords** 柴朴湯、咳嗽、消化器症状、SIBO

## はじめに

柴朴湯は小柴胡湯と半夏厚朴湯の合方であり、小柴胡湯の証と半夏厚朴湯の証が兼ね備わる患者の治療に用いられる<sup>1)</sup>。柴朴湯の使用目標は、体力がふつうの人で、軽度の胸脇苦満、心窩部の膨満感があり、口が苦い、咳嗽、喘鳴、精神不安、食欲不振、嘔気、全身倦怠感、咽中炙癢などの咽頭の違和感を訴える場合に用いる<sup>2)</sup>とされており、種々の呼吸器症状の他にも消化器症状を訴える人にも用いられる。今回、咳嗽と消化器症状が柴朴湯で早期に改善した症例を経験したので報告する。

## 症例1 69歳 男性 (図1)

202X年9月10日初診時にCOVID-19陽性となる。37.5℃の発熱、食欲不振、咽頭痛、倦怠感を訴えたので麻黄附子細辛湯カプセルを処方した。この時点で咳の症状はなかった。9月16日再受診時、熱は下がったが引き続き食欲不振が見られ、新たに強い乾性咳嗽が出現した。食欲不振と脱水症状に点滴(チアミン塩化物塩酸塩、グリチルリチン・グリシン・システイン配合剤)を実施し、夏バテの兆候が見られたためコウジン末 2.0g/日を処方した。また、

この患者が元々ストレスを抱えていたことを考慮し、咳嗽に対してクラシエ柴朴湯エキス細粒(KB-96) 7.5g/日を処方した。KB-96服用初日より咳、食欲不振が改善した。患者は「咳が止まって体が楽になった。よう効いたわ」とKB-96を気に入っている様子だった。その後、COVID-19による下痢の治療などを行ったが、その間もKB-96は服用を続け、現在も継続服用中である。

## 症例2 63歳 女性 (図2)

202X年7月、腹部膨満感や胸やけを自覚し他院で胃カメラを施行し、逆流性食道炎と診断され、さらに癌化が疑われる所見を指摘された。ポノプラザンフマル酸塩 20mg/日を処方されたが、7日後も症状が改善しないため当院受診。これらの症状はSIBO(シーボ、小腸内細菌異常増殖症)による逆流性食道炎が原因と考え、ポノプラザンフマル酸塩を中止し、クラシエ半夏厚朴湯エキス錠(EKT-16) 12錠/日を処方したところ改善した。その後、9月28日に他院で再び胃カメラ検査を実施した際には逆流性食道炎および癌化疑いの所見はいずれも消失していた。ところが、10月17日に仕事と介護のストレスで腹部膨満感などが再度出現したため、継続服用していたEKT-16にジメチ

図1 症例1 臨床経過

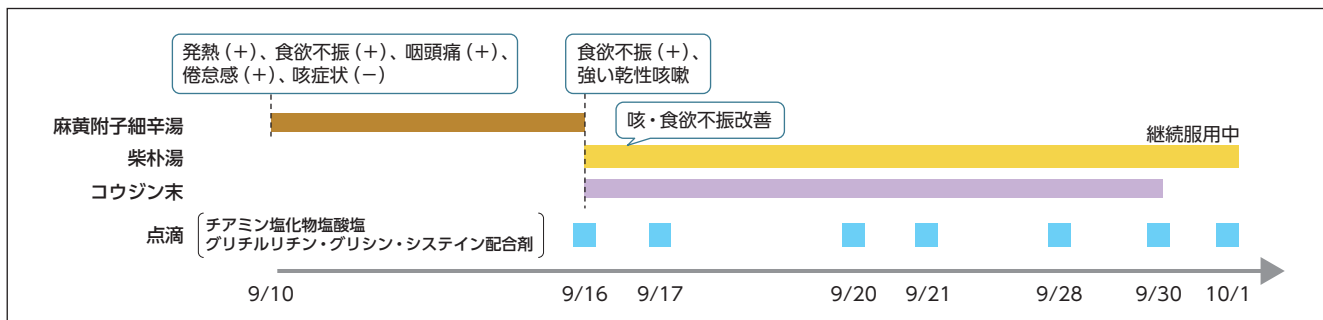
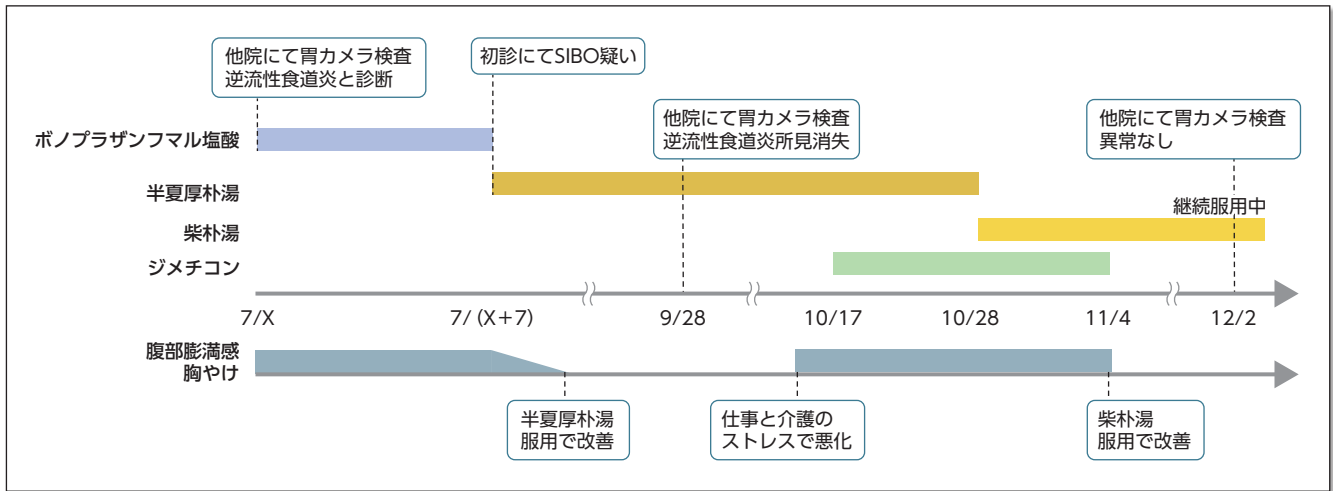


図2 症例2 臨床経過



コンを追加したが、10日後も変化はなかった。そこで、柴胡剤の抗ストレス作用を期待しEKT-16からKB-96 7.5g/日に切り替えた。KB-96切り替えから1週間後、症状が改善した。その後も逆流性食道炎の再燃はなく、12月2日の胃カメラ検査も異常はなかった。KB-96は現在も継続服用中である。

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

### 考察

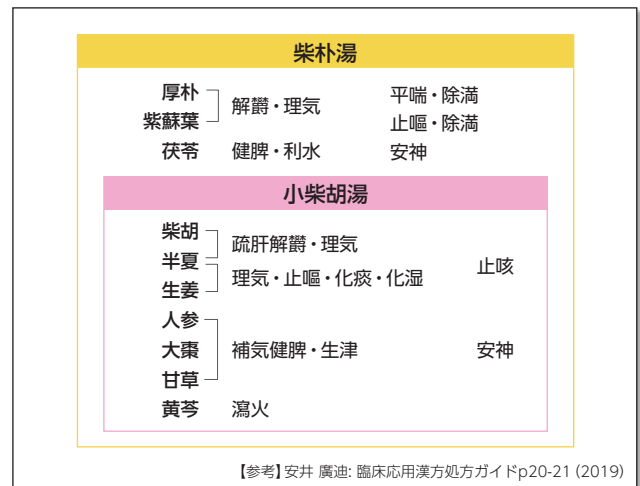
柴朴湯は小柴胡湯に厚朴・蘇葉が加わることで、解鬱・理気の効能により疏肝解鬱が強まり、止嘔・除満の効能により腹満悪心を抑制する処方である<sup>3)</sup>(図3)。また、特に本処方では気を下に降ろす働きが強いと筆者は認識している。体力がないところにかぜをひいた際やストレスによって肝気の流れが悪化すると、上半身の気の流れが悪くなり、肺気の逆上によって咳嗽、胃気の流れの悪化によって胃部膨満感や食欲不振を生じる<sup>4)</sup>。柴朴湯に含まれる半夏は肺気の上昇を抑え咳を解消し、厚朴・蘇葉は胃の働きを正常にして気を下へ向かわせ、半夏・生姜は上昇する胃の気を抑える働きがある。こうした構成生薬の働きが、呼吸器症状以外にも消化器症状の改善にも寄与していると考えられる。

症例1の患者は元々家庭環境でストレスを抱えており、半夏厚朴湯の証であったと考えられる。その状況下で

COVID-19に罹患し少陽病期を迎え咳嗽が出現した。柴朴湯の使用場面として、神経症的傾向、自律神経失調傾向、抑うつ傾向などの心的症状を有する半夏厚朴湯の証を備えた人が、感染症やアレルギー疾患に罹患して少陽病期の諸症状を呈した時などが挙げられる<sup>1)</sup>。今回、柴朴湯の処方によりCOVID-19による咳嗽および食欲不振が早期に改善したため、まさに柴朴湯のよい適応であったといえる。また、柴朴湯は前述の通り、呼吸器症状に加え消化器症状にも改善を示すため、1剤で感染症の多様な症状改善に有用であると考えられる。

症例2は、SIBOによって引き起こされた逆流性食道炎に伴う腹部膨満感や胸やけに対して、半夏厚朴湯を処方しコントロールされていたものの、ストレスにより再燃したため柴朴湯に変方し、再び症状のコントロールが良好に

図3 柴朴湯の構成



なった症例である。SIBOは、2020年にアメリカでガイドラインが策定され、小腸内で過剰に細菌が繁殖することで引き起こされる消化管症状の臨床症候群として定義されている<sup>5)</sup>。胃酸分泌の減少など、何らかの原因によって増殖した腸内細菌が小腸内に流入した栄養素を発酵させることで、過剰なガスが生成され、腹部膨満感、腹痛、下痢などの症状が引き起こされる。さらに、SIBOにより胃の内容物がうまく小腸に運ばれず逆流すると、逆流性食道炎を引き起こすことがある。本症例はまさしくこの状態であった。SIBO患者に胃酸分泌抑制剤(PPI)を処方すると症状は改善することはなく、むしろ悪化するが、SIBOはまだ本邦では認知度が低いため、SIBOと気付かずPPIが漫然投与されている例は特に高齢者で多く、注意が必要である。本症例でも、他院でPPIが処方されていたので服用を中止し、半夏厚朴湯を処方した。漢方薬単独での治療だったが、逆流性食道炎の症状と所見の消失を認めることができた。柴朴湯は、抗ストレス作用を持つ柴胡が配合されている<sup>6)</sup>。そのため、半夏厚朴湯で症状が改善されている場合も、ストレスにより症状が再燃・悪化した際には、柴朴湯への変方が有用であると考えられる。

## 結 語

今回、柴朴湯の服用によって、COVID-19による咳・食欲不振と、SIBOに起因する逆流性食道炎の諸症状が早期に改善した2例を報告した。柴朴湯はストレスがベースにある患者の呼吸器症状のみならず、消化器症状など様々な症状の改善が期待できる。

## 【参考文献】

- 1) 山際幹和: 特集 漢方はどこまで有効か 耳鼻咽喉科診療で用いる漢方薬 柴朴湯. JOHNS 29: 2047-2051, 2013
- 2) 中野 哲 ほか: 実践漢方ガイド 日常診療に活かすエキス製剤の使い方. 医学書院, 第1版: 234, 2010
- 3) 森 雄材: 図説 漢方処方の構成と適用. 医歯薬出版株式会社, 第1版: 148-149, 1985
- 4) 川添和義: 図解漢方処方のトリセツ. じほう, 第2版: 164-165, 2021
- 5) Pimentel M. et al.: ACG Clinical Guideline: Small Intestinal Bacterial Overgrowth. Am. J. Gastroenterol 115: 165-178, 2020
- 6) 渡辺大士 ほか: オレキシン分泌の制御を介した加味逍遙散の抗ストレス作用. 昭和学会誌 77: 146-155, 2017

# 柴苓湯と清熱剤の併用が有効であった 囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕の3例

けやまクリニック形成外科(高知県) 毛山 剛

囊腫性痤瘡は顔面に囊腫、結節を形成する難治性疾患である。囊腫性痤瘡を放置することで肥厚性瘢痕・ケロイドといった痤瘡瘢痕をきたし、患者のQOLを著しく損なうことから、囊腫性痤瘡への早期介入により炎症を速やかに改善させることが重要である。筆者は以前から尋常性痤瘡の治療に積極的に漢方を用いている。本稿では筆者が経験した囊腫性痤瘡と痤瘡瘢痕に対して西洋薬の治療に加えて早期より柴苓湯と清熱剤の併用が有効であった3症例を紹介する。

**Keywords** 囊腫性痤瘡、痤瘡瘢痕、柴苓湯、十味敗毒湯、荊芥連翹湯

## はじめに

囊腫性痤瘡は柔らかく盛り上がり、発赤して圧痛を伴う痤瘡の重症型であり治療に難渋することが多い<sup>1)</sup>。

痤瘡瘢痕は、一度生じてしまうと難治であり患者のQOLを著しく低下させるため、痤瘡瘢痕を形成させないように早期に治療介入する必要がある。また、すでに生じてしまった痤瘡瘢痕に対しても何らかの治療が求められる。しかし、「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023」<sup>2)</sup>に記載されている痤瘡瘢痕の治療の有効性は限られており、自費診療になる場合も多い。

今回、囊腫性痤瘡と痤瘡瘢痕において、柴苓湯と清熱剤を併用することで良好な結果が得られた3例を報告する。

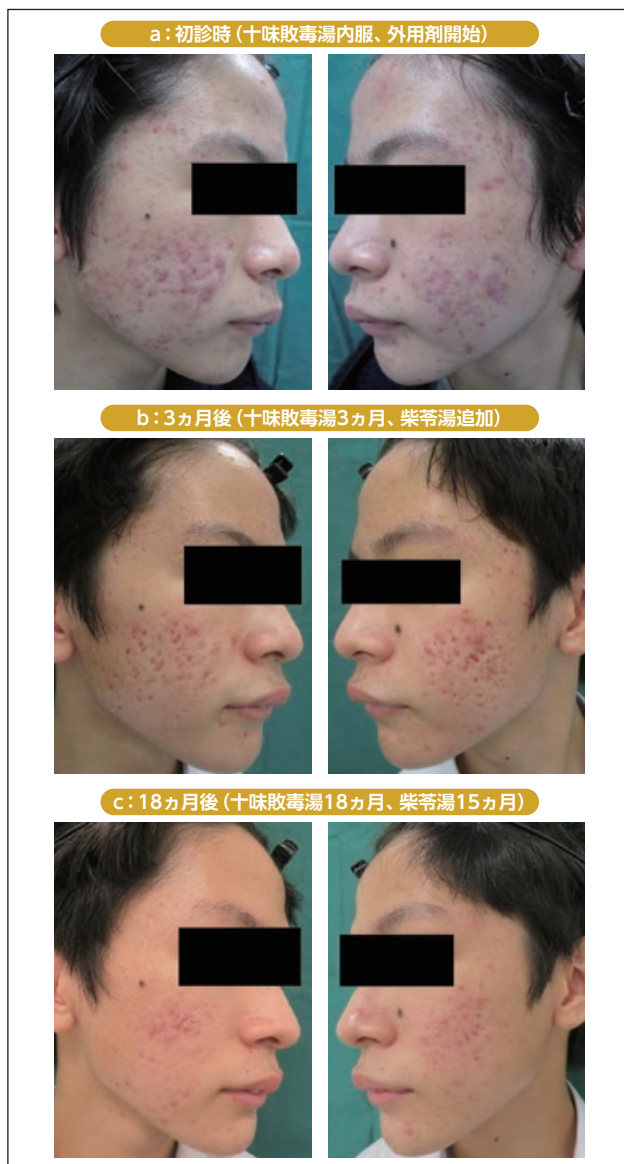
## 症例1 13歳 男性

**【現病歴】** 初診の半年前より顔面に痤瘡が出現し、顔全体に広がってきたため受診した。

**【現 症】** 顔面に面皰、紅色丘疹、囊腫、瘢痕を多数認め、囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕と診断した(図1a)。

**【治療および経過】** 痤瘡に対してアダパレン/過酸化ベンゾイルとオゼノキサシンの外用を開始するとともに十味敗毒湯エキス細粒 6.0gの内服を開始した。3ヵ月後、紅色丘疹が改善したため柴苓湯エキス細粒 8.1gの内服を追加投与した(図1b)。柴苓湯投与8ヵ月時点で徐々に瘢痕等が目立ちにくくなり、現在は治療開始から18ヵ月が経過しているが、紅色丘疹・囊腫・痤瘡瘢痕ともに改善が認められる(図1c)。副作用は特に認めていない。

図1 症例1



## 症例2 19歳 男性

**【現病歴】** 初診の数年前より顔面に痤瘡が出現し、顔全体に広がってきた。項部にも痤瘡様の皮疹を認め、嚢腫・硬結を触れるようになった。近医皮膚科で加療を受けたが難治であり、項部の硬結に対して手術を勧められ当院を紹介受診した。

**【現 症】** 顔面・項部に紅斑、面皰、紅色丘疹、嚢腫、瘰癧を多数認め、嚢腫性痤瘡・痤瘡瘰癧と診断した(図2a)。

**【治療および経過】** 患者自身は項部の嚢腫・硬結と蜂谷の紅斑を気にしていたため、痤瘡に対してアダパレン/過酸化ベンゾイルとオゼノキサシンの外用を開始するとともに荊芥連翹湯エキス顆粒 7.5gの内服を開始した。2ヵ月半後、紅斑・紅色丘疹が改善したが、嚢腫と瘰癧が残存していたため柴苓湯エキス細粒 8.1gの内服を追加投与した(図2b)。現在は治療開始から5ヵ月半が経過しているが、紅斑・紅色丘疹・嚢腫・痤瘡瘰癧ともに改善が認められる(図2c)。患者は満足しており副作用は特に認めていない。

図2 症例2



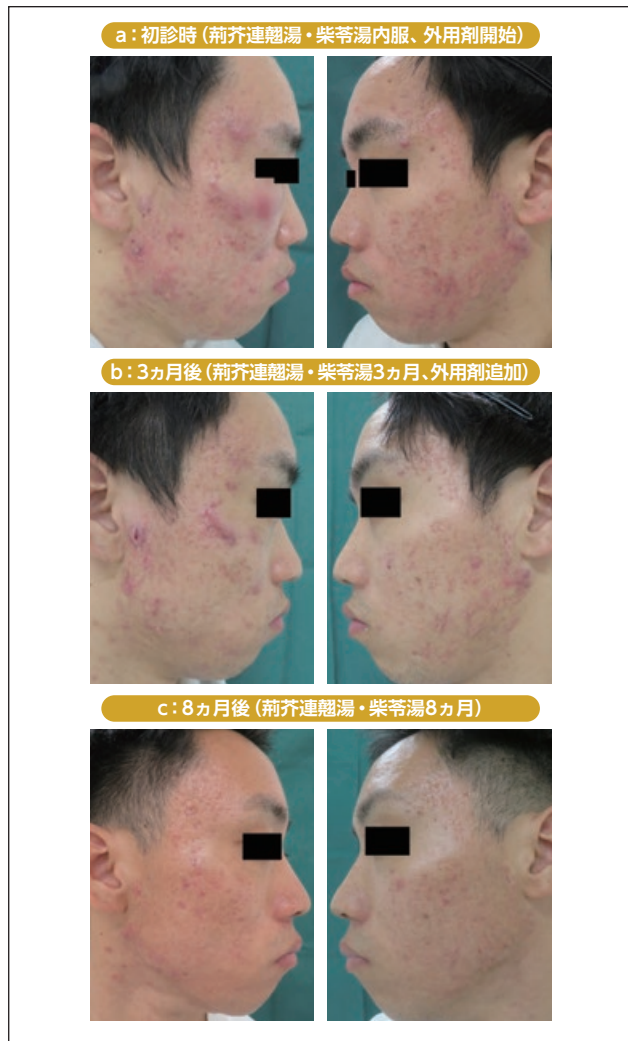
## 症例3 19歳 男性

**【現病歴】** 初診の数年前より顔面に痤瘡が出現し、顔全体に広がってきた。数日前より右下眼瞼から右頬、右耳前部にかけて嚢腫・皮下膿瘍を認め疼痛が悪化したため当院を受診した。

**【現 症】** 顔面広範囲に紅色丘疹、嚢腫、皮下膿瘍、瘰癧を認め、嚢腫性痤瘡・痤瘡瘰癧と診断した(図3a)。

**【治療および経過】** 右下眼瞼から右頬にかけての皮下膿瘍に対しては局所麻酔下で切開排膿をするとともに、痤瘡に対してオゼノキサシンの外用を開始した。また、荊芥連翹湯エキス顆粒 7.5gと柴苓湯エキス細粒 8.1gの内服を開始した。3ヵ月後、顔全体の炎症所見が改善したためアダパレン/過酸化ベンゾイルの外用を追加した(図3b)。現在は治療開始から8ヵ月が経過しているが、皮下膿瘍の再発はなく、嚢腫・痤瘡瘰癧ともに改善が認められる(図3c)。副作用は特に認めていない。

図3 症例3



## 考 察

囊腫性痤瘡は顔面に囊腫、結節を形成する難治性疾患であり、しばしば治療に難渋する。「尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023」<sup>2)</sup>に記載されている炎症を伴う囊腫/硬結に対しての治療には内服抗菌薬とステロイド局所注射の記載があるが、罹患期間・治療期間が長くなることの多い囊腫性痤瘡に対して長期に内服抗菌薬を投与することは、耐性菌の点を考慮しても憚られる。また、ステロイド局所注射の効果は一定ではなく、注射部位の皮膚萎縮、毛細血管拡張などの副作用がみられることがある。しかし、囊腫性痤瘡を放置すると肥厚性瘢痕やケロイドといった痤瘡瘢痕を生じ、患者のQOLを著しく損なう<sup>3)</sup>。

痤瘡瘢痕を予防するためには、囊腫性痤瘡の炎症を速やかに改善させることが重要になる。これまでに痤瘡の炎症を早期に改善させる方法として、西洋薬に加えて清熱剤(炎症を抑える薬剤)を組み合わせるという報告がある<sup>4, 5)</sup>。清熱剤には十味敗毒湯、荊芥連翹湯、清上防風湯、黄連解毒湯などがあり、痤瘡の炎症に対して有効という報告が散見される<sup>4, 5)</sup>。また夏秋は、十味敗毒湯は紅色丘疹や膿疱が散在性に認められるような炎症の場が浅い症例に効果的であるのに対し、荊芥連翹湯は浸潤を伴う紅斑や膿疱を認め、炎症の場が深く慢性化した症例に効果を発揮すると述べている<sup>6, 7)</sup>。このことより、比較的軽症の痤瘡や罹患期間が短い場合は十味敗毒湯、囊腫や皮下膿瘍を形成し罹患期間が長くなる囊腫性痤瘡の病態には荊芥連翹湯の方が効果的であると考えられる。

柴苓湯は「ケロイド・肥厚性瘢痕診断・治療指針2018」<sup>8)</sup>にも記載されている漢方であり、肥厚性瘢痕やケロイドに対しての有効性が多く報告されている。許は、痤瘡瘢痕を有する尋常性痤瘡患者10例に対して西洋薬による治療に加えて柴苓湯を投与し、その臨床効果を評価している<sup>9)</sup>。投与前に比べて投与2~3ヵ月後では、色素沈着には大きな変化はなかったが、陥凹に関しては有意差をもって改善がみられた<sup>9)</sup>。また、黒川は囊腫性痤瘡に対しての柴苓湯の有用性を報告している<sup>10)</sup>。これらのことから、柴苓湯は罹患期間が長くなる囊腫性痤瘡の病態や瘢痕に効果が期待できる。

筆者は、以前より尋常性痤瘡の治療に積極的に漢方を用いている<sup>11)</sup>。今回、症例1・2では、痤瘡状態と罹患期間を鑑みて十味敗毒湯もしくは荊芥連翹湯で痤瘡治療を行い、改善傾向が確認できたタイミングで囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕の治療に柴苓湯を追加投与した。柴苓湯の囊腫性痤瘡に対しての作用機序はいまだ明らかになっていないが、柴

苓湯を投与することで囊腫形成の抑制・紅斑の消退がもたらされた。

こうした治療経験の中で、クリニック受診の段階で皮下膿瘍を認め、切開手術が必要な囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕の患者には、始めの段階から柴苓湯と清熱剤(十味敗毒湯や荊芥連翹湯)を併用投与することで、抗炎症作用の増強や線維芽細胞増殖抑制作用<sup>12)</sup>により、早期からの囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕の治療が可能ではないかと考えた。症例3では、柴苓湯と清熱剤を併用投与し、重症な囊腫性痤瘡と痤瘡瘢痕の改善がみられ、皮下膿瘍の再発も認めなかった。

以上より、今回経験した囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕の患者は、初診までの罹患期間が長く、中には皮下膿瘍を形成している比較的重症な症例もあった。しかし、西洋薬の治療に加えて早期より柴苓湯と清熱剤を併用することで速やかに炎症の改善がみられ、囊腫と瘢痕の症状も軽快した。囊腫性痤瘡・痤瘡瘢痕の治療として、柴苓湯と清熱剤を併用することは治療の一案になると考えられた。

## 【参考文献】

- 1) 堀口裕治: 変貌する痤瘡マネージメント. 中山書店 1版: 32-36, 2012
- 2) 山崎研志 ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 尋常性痤瘡・酒皰治療ガイドライン2023. 日皮会誌 133: 407-450, 2023
- 3) 黒川一郎: ニキビ痕とは?. 美容皮膚医学Beauty 4: 6-10, 2021
- 4) 中西孝文 ほか: 十味敗毒湯における抗酸化能の解析. 漢方と最新治療 20: 89-91, 2011
- 5) 赤松浩彦 ほか: ざ瘡に対する荊芥連翹湯の奏効機序の検討 活性酸素に及ぼす影響について. 漢方医学 18: 51-54, 1994
- 6) 夏秋 優: 知っておきたい荊芥連翹湯. 日皮会誌 123: 2517-2519, 2013
- 7) 夏秋 優: 痤瘡、膿皮症に対する漢方処方. MB Derma 295: 1-7, 2020
- 8) 瘢痕・ケロイド治療研究会: ケロイド・肥厚性瘢痕 診断・治療指針 2018. 全日本病院出版会 32-33, 2018
- 9) 許 郁江: 痤瘡瘢痕に対する柴苓湯の臨床的検討. phil漢方 48: 20-22, 2014
- 10) 黒川一郎: 柴苓湯が有効であった囊腫性痤瘡の2例. phil漢方 57: 24-25, 2015
- 11) 毛山 剛: 漢方を併用した痤瘡瘢痕の予防と治療. 瘢痕・ケロイド治療ジャーナル 17: 23-25, 2023
- 12) 荘園ヘキ子 ほか: 柴苓湯の肥厚性瘢痕形成に対する効果-TGF- $\beta$ シグナルを介したメカニズム-. 瘢痕・ケロイド治療ジャーナル 9: 1-7, 2015

# COVID-19後遺症に 補中益気湯が有効だった2症例

医療法人 小内医院 (山形県) 小内 裕

SARS-CoV-2感染後、全身倦怠感、頭痛、嗅覚障害・味覚障害といった長期的な症状が伴うCOVID-19後遺症がわが国でも問題となっているが、その具体的な治療法がない。今回、COVID-19後遺症の諸症状に対して補中益気湯が有効であった2症例を経験したので、報告・考察する。

**Keywords** COVID-19後遺症、全身倦怠感、頭痛、補中益気湯

## はじめに

全身倦怠感、頭痛、嗅覚障害・味覚障害といった症状を伴うCOVID-19後遺症がわが国で問題となっている。各種検査でも器質的異常が認められず、その対応に苦慮することがしばしばある。補中益気湯によりCOVID-19後遺症の諸症状が改善した症例を経験したので、ここに報告する。

## 症例1 30歳代 女性

**【現病歴】** 発熱を契機にCOVID-19罹患し、他院で内服処方後、経過観察された。罹患後14日経過し上気道症状は改善したが、全身倦怠感、めまい、頭痛が生じ、改善ないため当院受診した。喫煙歴なし。飲酒歴なし。妊娠・授乳なし。アレルギー歴なし。

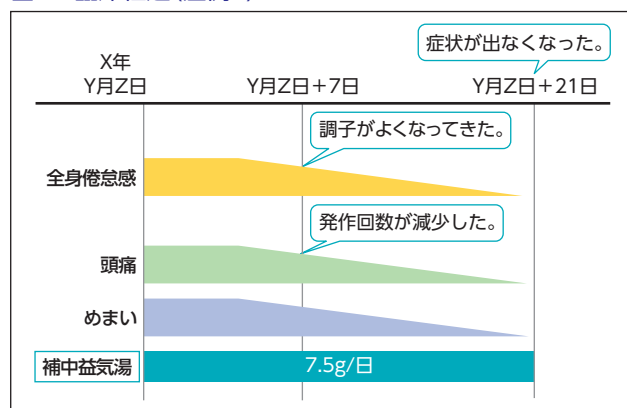
**【既往歴】** 脂質異常症、貧血を健康診断で指摘されたが、無治療である。

**【使用薬剤】** なし。

**【身体所見】** 意識清明。血圧126/62mmHg、心拍数72/min、体温36.1度、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、心音正常、呼吸音清、浮腫なし、神経学的所見は異常なし。

**【経過】** 診察において特筆すべき疾患が判明できず、COVID-19後遺症と判断し、クラシエ補中益気湯エキス細粒 7.5g/日(分2)を処方した。内服1週間後には、全身倦怠感、頭痛、めまいは寛解し、症状消失まで合計3週間分内服継続した。また、経過中に補中益気湯が原因と考えられる副作用は認められなかった(図1)

図1 臨床経過(症例1)



## 症例2 30歳代 女性

**【現病歴】** COVID-19ワクチン接種を5回施行している。発熱を契機にCOVID-19罹患し、他院で内服処方後、経過観察された。罹患後14日経過したが、全身倦怠感、味覚障害、嗅覚障害、頭痛、下痢、咳が生じ、改善ないため当院受診した。喫煙歴なし。飲酒歴なし。妊娠・授乳なし。アレルギー歴なし。

**【既往歴】** 高血圧症、脂質異常症、脂肪肝。

**【使用薬剤】** イルベサルタン 50mg/日、ロスバスタチン 2.5mg/日。

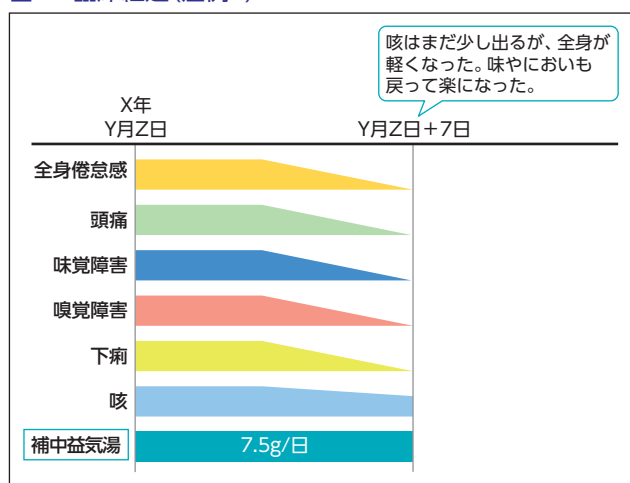
**【身体所見】** 意識清明。血圧124/74mmHg、心拍数75/min、体温36.6度、眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄染なし、心音正常、呼吸音清、浮腫なし、神経学的所見は異常なし。

**【経過】** 検査所見から特筆すべき疾患が判明できず、COVID-19後遺症と判断し、クラシエ補中益気湯エキス細粒 7.5g/日(分2)を処方した。内服1週間後には、全身



倦怠感、味覚障害、嗅覚障害、下痢、頭痛は改善したが、咳が残存した。また、経過中に補中益気湯が原因と考えられる副作用は認められなかった(図2)。

図2 臨床経過(症例2)



## 考察

COVID-19後遺症は多彩な症状を呈する。症状には、疲労感・倦怠感、息切れ、思考力や記憶への影響などがあり、日常生活に支障を来すこともある。急性期からの回復後に新たに出現する症状もしくは急性期から持続する症状がある。また、症状の程度は変動し、症状消失後に再度出現することもある<sup>1)</sup>。その原因・発症機序などについて不明な点が多く、臨床現場での対応に苦慮することがしばしばある。特に、COVID-19後遺症による様々な症状のうち、全身倦怠感を訴える人が多い<sup>2)</sup>。COVID-19後遺症外来で診察した1500人以上のうち、93.6%が倦怠感を訴えていた<sup>3)</sup>という報告もある。

補中益気湯は、疲労倦怠によく用いられる漢方薬である。慢性疲労症候群患者に1日2回服用タイプの補中益気湯を投与したところ、3ヵ月程度の比較的短期で日常生活における活動性(PS)や各臨床症状の改善が得られることが確認された<sup>4)</sup>事例が報告されている。

本2症例では、短期的な補中益気湯の使用であるが、COVID-19後遺症の症状を改善させることが可能であった。補中益気湯の内服開始後に全身倦怠感だけでなく、頭痛やめまい、味覚障害や嗅覚障害が改善したことは興味深い。

また、補中益気湯はインターフェロン自体の産生を促進するとともに、IL-1 $\alpha$ とIL-6の産生抑制作用を有するため<sup>5)</sup>、COVID-19対策に有用であることが考えられる。さらには、インフルエンザ感染予防に有効との報告<sup>5)</sup>もあり、COVID-19による感染予防効果の臨床研究も期待されている<sup>6)</sup>。さらに、他の漢方製剤ではウイルス感染後の免疫調整不全による全身性炎症の遅延の改善<sup>8)</sup>やLong-COVIDでの胸痛・呼吸困難に柴朴湯が有効であった事例<sup>9)</sup>、Long-COVIDにおける全身倦怠感に対して人参養栄湯が著効した事例が報告されている<sup>10)</sup>。

そのため、今後は長期的な症状持続例、高齢者での事例、男性での事例、他の方剤によるさまざまな症状に対する症例検討などの更なる報告や知見が望まれる。

## 【参考文献】

- 1) WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1
- 2) 平畑光一. 新型コロナ後遺症 完全対策マニュアル. 宝島社. 2021. p58-59
- 3) 平畑光一. 新型コロナ後遺症 完全対策マニュアル. 宝島社. 2021. p33
- 4) 倉恒弘彦 ほか: Progress in Medicine 30 (2): 505-510 (2010)
- 5) Mori K, et al.: Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese herbal medicine, on the survival of mice infected influenza virus. Antiviral Research 44: 103-111, 1999
- 6) Takayama S, et al.: Basic pharmacological mechanisms and clinical evidence of the efficacy of hochuekkito against infectious disease and its potential for use against COVID-19. Traditional & Kanpo Medicine Vol. 8 Iss. 1: 3-21, 2021
- 7) Yan Xie, et al.: Molnupiravir and risk of post-acute sequelae of covid-19: cohort study. BMJ 381: e074572, 2023
- 8) 高木 誠. COVID-19罹患後に生じた症状に柴朴湯が有効だった3例. phil漢方 No.94 16-17, 2023
- 9) 溝部宏毅. COVID-19罹患後の胸痛, 呼吸困難に柴朴湯が著効した1例. 日東医誌 Vol.73 No.3 331-334, 2022
- 10) 伊藤智康. COVID-19の後遺症における全身倦怠感に対して人参養栄湯が奏功した3例. phil漢方 No.85 10-12, 2021

# 知っておきたい抑肝散加陳皮半夏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／内分泌代謝科 部長

## 出典 浅井南溟腹診書(抑肝散：保嬰撮要、保嬰金鏡録)

抑肝散の出典は『保嬰撮要』(薛鏜・1556年)とされているが、『保嬰金鏡録』(薛己・1550年)が本来の出典であることが近年の研究で指摘されている。

抑肝散加陳皮半夏は抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方である。本邦で創成された処方であり、最初の記載は『浅井南溟腹診書』(江戸時代)に見ることができる。

## 効能又は効果

虚弱な体質で神経がたかぶるものの次の諸症：神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症

## 古典に見る抑肝散加陳皮半夏

抑肝散は、消耗や虚弱性が背景にある小児の熱性けいれんや興奮性の精神症状、不眠症や夜泣きに対して作られた処方である。さらに、「母子同服」を前提としていることが出典の記載から明らかである。

抑肝散加陳皮半夏は『浅井南溟腹診書』において、「臍の左側付近からみぞおち付近にかけて強く動悸するのは、肝が虚して上に痰飲と火熱が盛んになっているからである。この証を、北山人は常に抑肝散に陳皮半夏を加えて治した。陳皮は中程度、半夏は多めに用いる。効果を示したのは百人にも達している。この秘訣は一子相伝で他に漏らしてはならない」と記されている。なお、北山人は一説には、江戸時代前期の名医 北山友松子(1640頃～1701年)とされるが、真偽は不明である。

## 抑肝散加陳皮半夏の処方解説

### ● 抑肝散加陳皮半夏と抑肝散

抑肝散加陳皮半夏の適用は、肝の気滯を背景に生じる内風、滯った気の熱化、さらに胃の痰と気滯、肝血虚および脾気虚の病態が同時に存在している病態である(図1)。

一方で抑肝散は、肝の気滯を背景に急激に起こる内風に用いる処方である(図2)。

つまり、抑肝散は陽性症状で怒りや激しい情動、ほてりなど一方向性の精神症状に用いる処方であるのに対し、抑肝散加陳皮半夏はさらに気うつ(抑うつ)の症状が同時に現れやすい病態に用いる処方である。

### ● 肝の内風

「内風」は気の過剰流動で、肝の病態で発生しやすい。その機序から主に「虚風内動」「血虚生風」「熱極生風」「気滯化風」に分類される。抑肝散・抑肝散加陳皮半夏の基本病理は「気滯化風」である(図3)。

肝の気の流れが悪くなる背景に、肝気が流れる先の「脾」

図1 抑肝散加陳皮半夏

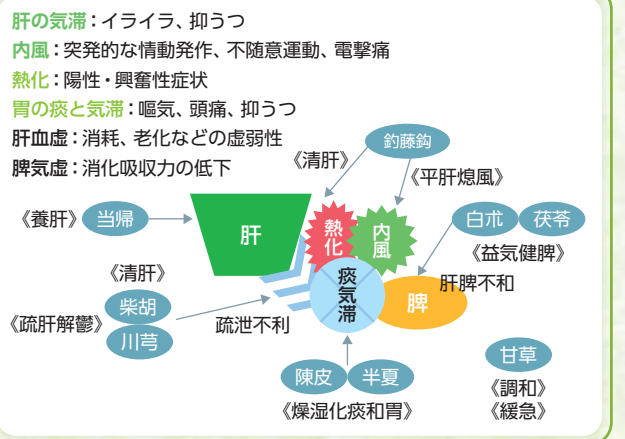


図2 抑肝散

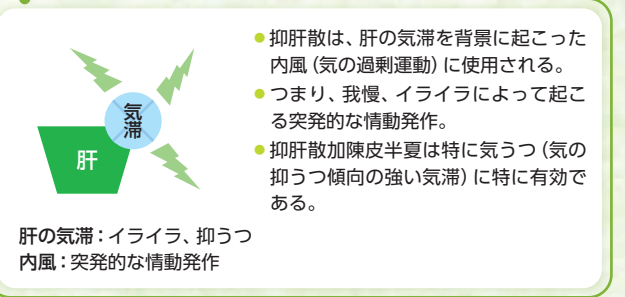
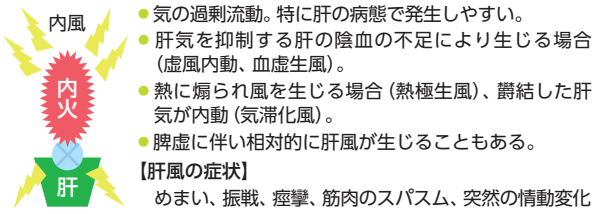


図3 内風



に異常があると相対的に肝の気の動きが不安定化し、その結果、肝の内風をきたす。

### 抑肝散加陳皮半夏の臨床応用

#### ● 症例1 19歳 女性、主訴：動悸、呼吸困難感(図4)

動悸と呼吸困難感が増悪傾向のため受診した。現症から気滯・気逆傾向と弁証し半夏厚朴湯を処方したところ2週間後に症状は消失した。しかし、2ヵ月後にイライラと抑うつが出現した。前面の病態は改善したが、背景にある気の流れが悪くなっていた何らかの漢方的な病理が現れてきたと考え、再度症状を確認し、肝風内動と弁証した。さらに本症例は抑うつ的な傾向が強いため抑肝散加陳皮半夏に変更したところ症状は改善し、意欲が湧くようになった。

#### 【漢方における痛み概念(図5)】

漢方には痛覚神経の概念はなく、痛みセオリーは「不通則痛」である。体に本来流れる気・血・津液の流れが滞ると痛みを生じるという考え方である。気の流れが悪い状況は「気滯」、血の流れが悪い状況は「血瘀」、津液の流れが悪く

図4 症例1 19歳 女性

【主 訴】 動悸・呼吸困難感

【現病歴】 夏頃より動悸と息苦しい感じが出たり消えたりしていた。症状が増悪傾向のため、秋頃に受診した。

【既往歴】 慢性副鼻腔炎、アデノイド過形成、月経周期が前後しやすい(当帰芍薬散内服中)。大学受験に失敗し、浪人生活にもなじみず自宅にいる。

【現 症】 のどに物が引っ掛かったような違和感が入眠時に出現する。脈が強く感じたり、早くなるような胸部違和感を感じる。緊張しやすい。細かいことにこだわりやすい。

【弁証・処方・経過】 気滯・気逆傾向と弁証し、半夏厚朴湯を処方した。服用2週間で症状は消失したが、2ヵ月後にイライラと抑うつが出現するようになってきた。

→ 再診察 両側側頭部の頭痛が、ストレスがあるときに出現する。以前より歯ぎしりを指摘されている。

脈診：弦脈、細。

肝風内動(肝の気の過剰運動)と弁証。抑肝散加陳皮半夏に変更したところ、1週間で症状は改善し、意欲が湧くようになった。

停滞したものは「湿」であり、それぞれに痛みの特徴がある。

また、体内で発生する痛みを伴う内邪には、内風・瘀血・痰・寒があり、それぞれに痛みの特徴がある。

#### ● 症例2 44歳 女性、主訴：四肢・体幹部の痛み(図6)

1年前から四肢・体幹部の痛みが出現するようになった。西洋薬では疼痛管理不良であり、症状改善を目的に漢方治療の導入となった。現症から肝風内動、肝気鬱結、血瘀血

図5 漢方における痛み概念



図6 症例2 44歳 女性

【主 訴】 四肢・体幹部の痛み

【現病歴】 1年前より四肢・体幹部の痛みが出現するようになったが、原因不明。圧痛点を満たし、線維筋痛症の診断に至った。プレガバリン・デュロキセチンなどを導入したが疼痛管理が悪く、症状改善のために漢方治療導入となった。

【現 症】 疼痛は刺すような痛みと、ジリジリした痛みや電撃痛が混じる。また、いつも痛む場所と移動する痛みもある。ストレスと月経前後、天気が悪いと症状は悪化しやすい。温めたり冷やしたりでは症状は変化なし。ほてりや冷えはあまり感じない。イライラしやすい、ストレスがかかると溜め込みがちで、寝ていると歯ぎしりも多い。目が疲れやすく、脚もよく攣る。痛みが増悪したところから髪も細くなった。胃もたれしやすい。痛みの部位の腫脹なし、浮腫なし。

脈診：全体に細弦、右関脈無力。舌診：芒刺あり、舌下静脈細、舌胖大。腹診：胸脇苦満あり、心下痞硬、臍左傍圧痛あり。

【弁 証】 肝風内動、肝気鬱結、血瘀血虚、脾気虚。

【処 方】 抑肝散加陳皮半夏+芍薬調血飲

【経 過】 服用開始から2週間で症状は5/10に改善、3ヵ月で1/10程度となった。

## 知っておきたい抑肝散加陳皮半夏の基本と臨床のポイント

虚、脾気虚と弁証した。肝風内動、肝気鬱結の改善目的に抑肝散加陳皮半夏と、血瘀血虚、脾気虚の改善目的に芍帰調血飲を処方したところ、服用2週間で症状は5/10に、3ヵ月後には1/10程度にまで改善した。

### ● 症例3 18歳 男性、主訴：てんかん発作、不眠(図7)

ダウン症で出生した症例である。発語はなく、時々奇声をあげたり手を叩いたりする。コミュニケーションは不通である。てんかんがあり抗痙攣薬を併用しているが、痙攣は毎日起こしている。また、睡眠周期がずれ、昼夜逆転を周期的に繰り返していた。抗てんかん薬を増量すると傾眠傾向となり、睡眠周期の異常がひどくなるとのことであった。18歳となり、小児科から内科に主治医が交代し、漢方による介入を開始した。

現症より、肝風内動・脾気虚と考えて抑肝散加陳皮半夏を処方した。服用開始2週間で痙攣回数は1~2回/日、4週間で1回/3日程度に減少した。睡眠時間はやや増加したが、睡眠周期の変動は残存していたため、肝風内動・脾気虚だけでなく心胆虚熱と考えて酸棗仁湯を併用したところ睡眠周期は改善し、痙攣の回数も激減した。

### ● 症例4 79歳 女性、主訴：幻覚、妄想(図8)

倦怠感、気分不良などを主訴に受診した。症状を確認すると、夫に対する嫉妬妄想や幻覚が出現し、症状は約3ヵ月で増悪していることが判明した。レビー小体型認知症を疑い、精査を行う過程で症状コントロールのために漢方による介入を開始した。現症より肝風内動、痰鬱と弁証し、抑肝散加陳皮半夏を処方したところ、服用開始から幻覚・妄想が減少し始め、家人に対する暴言が減少した。

レビー小体型認知症の症状に抑肝散が有効であることは多く報告されているが、本症例のように無駄な水分の問題が絡み、精神的にも抑うつが絡むような場合には抑肝散加陳皮半夏が適している。

## 抑肝散加陳皮半夏の類縁処方との鑑別

### ● 加味逍遙散(図9)

加味逍遙散の基本病態は肝の気滞と気の熱化であり、イライラを背景に興奮や陽性の精神症状を発散させて除く。加味逍遙散と抑肝散・抑肝散加陳皮半夏のレスポンスの性格傾向検査的な違いは、加味逍遙散は「他罰的」、抑肝散・抑肝散加陳皮半夏は「自罰的」と考えられる。

### 図7 症例3 18歳 男性

【主訴】 てんかん発作、不眠

【現病歴】 ダウン症で出生。発語はなく、時々奇声をあげ、手を叩く。コミュニケーションは不通。てんかんがあり、抗てんかん薬を併用しているが、毎日痙攣をおこす。睡眠時間がずれ、昼夜逆転を周期的に繰り返している。抗痙攣薬の増量で傾眠傾向となり、睡眠周期の異常がひどくなっていた。

【現症】 視点は合わない。目についたものを手に取りどんなものでも口に入れようとする。意味もなく手を叩く。やせ型、色白、眼は焦点が合わないが、やや興奮調。強直性または強直間代性痙攣(最低3回から5~6回/日、数十秒から5分程度持続)を起こす。睡眠周期時間は3~7時間程度、約10日で覚醒時間が戻るようなずれを繰り返している。

脈診：脈力有力、滑脈、按じて虚細。舌診：舌色紅、薄白苔。

腹診：腹力やや弱、左に軽度胸脇苦満あり。

【弁証・処方・経過】 肝風内動・脾気虚と弁証し、抑肝散加陳皮半夏を処方した。2週間で痙攣回数は減少し、4週後には1回/3日程度となった。

→睡眠時間は増えたが、睡眠周期の変動は不変、肝風内動・脾気虚、心胆虚熱と弁証し酸棗仁湯を併用したところ、睡眠時間は延長し、併用開始10週頃から痙攣は多くても1回/月程度になった。

### 図8 症例4 79歳 女性

【主訴】 幻覚・妄想

【現病歴】 倦怠感・気分不良などを主訴に受診した。症状を確認すると、夫に対する嫉妬妄想、存在しない人物が自分を見ているなどの幻覚が出現しているとのこと。3ヵ月ほどで症状が増悪していることが判明した。レビー小体型認知症を疑い、精査を行う過程で、症状コントロールのために漢方介入を開始した。

【現症】 イライラする、手が震える、生唾が湧き気持ち悪い。食欲低下傾向。

脈診：脈滑按じて弦、舌診：小刻みに震える、白苔あり、

腹診：左胸脇苦満、心下痞硬。

【弁証・処方・経過】 肝風内動・痰鬱と弁証、抑肝散加陳皮半夏を処方した。服用開始から、幻覚・妄想が減少し始め、家人に対する暴言が減少した。

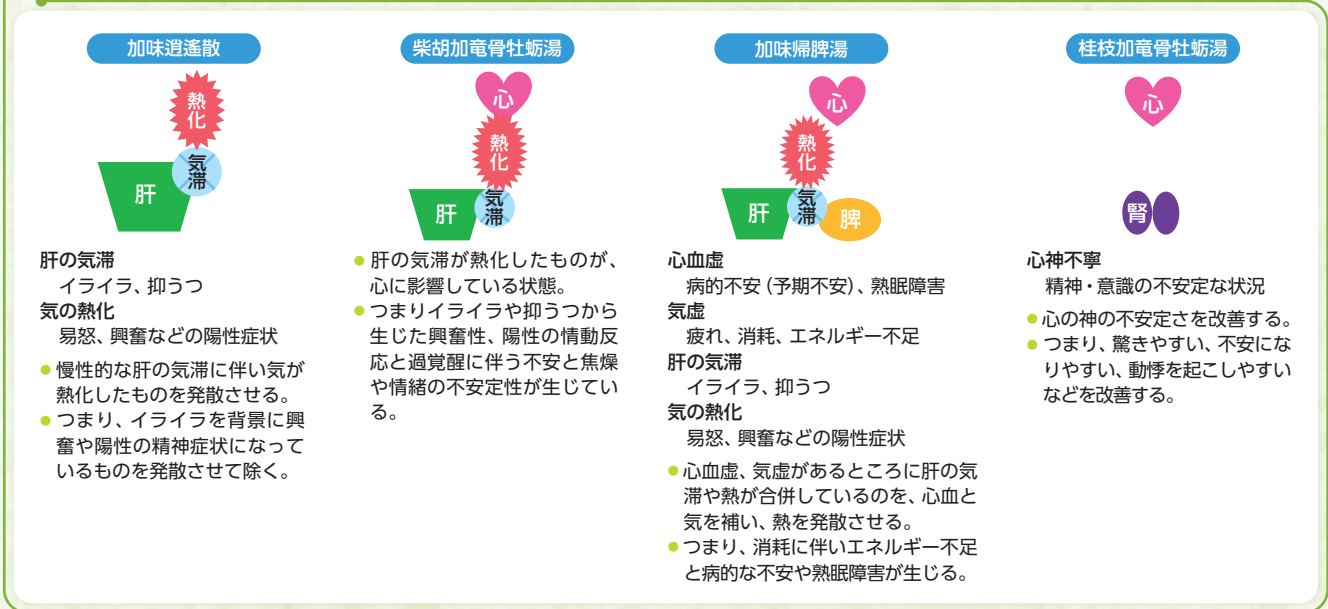
### ● 柴胡加竜骨牡蛎湯(図9)

柴胡加竜骨牡蛎湯は肝の気滞が熱化し、それが心に影響している状態で、イライラや抑うつから生じた興奮性、陽性の情動反応と、これがさらに心に影響することによる過覚醒に伴う不安・焦燥や情緒の不安定性が生じている場合に用いる処方である。

### ● 加味帰脾湯(図9)

加味帰脾湯は、脾気虚と心血虚を背景に、さらに肝の気滞や気が熱化している病態に対し、心血を補い、熱を発散させる処方である。消耗に伴うエネルギー不足と、病的な不安や熟眠障害、さらにイライラなどの症状や過覚醒が増

図9 抑肝散加陳皮半夏の類縁処方との鑑別



してきて焦燥感などが加わってくるような病態が代表的なレスポnderである。

● 桂枝加竜骨牡蛎湯(図9)

桂枝加竜骨牡蛎湯は、心の神の不安定さを改善する処方であり、驚きやすい、不安になりやすい、動悸を起こしやすいなど、脆弱性、反応性の過剰を鎮める働きを求めるときに用いる処方である。

れる肝の氣の流れ・停滞はイライラ、そしてそれが熱に変わり、ほてりや熱感になるが、それが心に影響を与えるために過覚醒に伴う不安、焦燥感が強くなる。加味帰脾湯は心血虚に脾氣虚、肝鬱化火が加わった状態に用いる。桂枝加竜骨牡蛎湯は心神不寧で動揺しやすい、動悸など精神の脆弱性に伴う脆弱性に用いる。

抑肝散加陳皮半夏の現代医学的応用

抑肝散加陳皮半夏の現代医学的応用を図10に紹介する。

図10 抑肝散加陳皮半夏の現代医学的応用

- アルツハイマー型認知症のBPSD(妄想、攻撃性、不安など)
- レビー小体型認知症のレム睡眠行動障害
- 不眠症(入眠障害、中途覚醒、熟眠障害など)
- 更年期障害、月経前症候群(PMS)に伴う易怒性(イライラ)
- 児童精神科疾患(発達障害など)に伴う癇癇、易興奮性、イライラ

抑肝散加陳皮半夏の要点(図11)

抑肝散加陳皮半夏の基本病態は「肝風内動」で、中でも「氣滯化風」によって起こる情動発作、不随意運動、電撃痛のような症状、過敏な精神症状である。しかも氣の流れが悪いことが背景にあるため、性格的には自罰的で精神症状の出方も陽性の感情失禁が多い特徴がある。さらに、痰湿氣滯が併存していることで、抑うつ、胃もたれ、吐き気、湿度の上昇で増悪する症状に用いる。

抑肝散は肝風内動のみ(陽性の精神症状)に有効である。加味逍遙散は肝鬱化火、すなわち他罰的、ほてりなどの熱症状に有効である。柴胡加竜骨牡蛎湯は、肝火凌心といわ

図11 抑肝散加陳皮半夏の要点

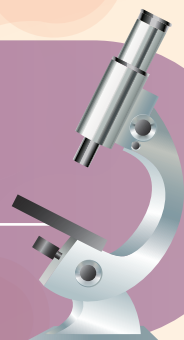
- 肝風内動(氣滯化風): 自罰的、陽性の感情失禁、イライラ、不随意運動、歯ざり、電撃痛
- 痰湿氣滯: 抑うつ、胃もたれ、嘔気、湿度の上昇で増悪する症状

≪類縁処方との鑑別≫

- 抑肝散: 肝風内動のみ(陽性の精神症状のみ) 有効
- 加味逍遙散: 肝鬱化火(他罰的、ほてり)
- 柴胡加竜骨牡蛎湯: 肝火凌心(ほてり、過覚醒に伴う不安、焦燥感)
- 加味帰脾湯: 心血虚(病的不安感)、脾氣虚(消化吸収能力低下)、肝鬱化火(ほてり、イライラ)
- 桂枝加竜骨牡蛎湯: 心神不寧(動揺しやすい、動悸)

# エラスターゼ誘発性COPDモデルマウスの 疲労・倦怠感に対する人参養栄湯の効果

クラシエ株式会社 漢方研究所  
河辺 ももこ、下山 泰輝、杉野原 武史、道原 成和、千葉 殖幹



## イントロダクション

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<sup>1, 2)</sup>。近年、COPDでは呼吸困難や咳、痰といった肺局所の症状に加えて、呼吸器状態の悪化を背景に、うつなどの精神症状や重度の疲労・倦怠感などの関連症状を併存するケースが多いと報告されており、全身性の疾患として捉えられている<sup>3, 4)</sup>。

特に疲労・倦怠感は、COPD症状の実感として、呼吸困難に次いで2番目に多い症状であり、毎日または週に数日の疲労感や全身の倦怠感を訴える患者は47~71%に上る<sup>5, 6)</sup>。また患者には、COPDが健康と日常生活に与える影響の評価を目的として、COPDアセスメントテスト(CAT)が実施されるが、他の項目に加えて疲労・倦怠感が関連する“まったく元気がない”“家での普段の生活が非常に制限される”などの項目を含むスコアが高値を示し、日常のQOLが低下していることが明らかとなっている<sup>5, 7)</sup>。COPD病態においては、肺や気管支の機能障害から呼吸困難が引き起こされ、その結果、身体活動に対する負荷が大きくなり、炎症状態とも相まって、軽い活動負荷でも疲労・倦怠感が容易に出現し、その回復も遅延する。また生じた疲労・倦怠感は、COPD病態の改善に有効な身体活動を行う意欲をさらに削ぐため、病態は悪循環を辿る。このためCOPD患者で出現しやすい疲労・倦怠感を制御する方法や薬剤が求められる<sup>6, 8, 9)</sup>。しかし、現在COPD患者の疲労・倦怠感に対しては、呼吸状態を改善する酸素療法や気管支拡張薬といった薬物投与、呼吸法の改善、食事療法などの方法が取られているが、十分な効果が得られているとは言えず、直接的な介入が必要とされる。

本研究では、疲労倦怠を効能にもつ人参養栄湯に着目した。人参養栄湯(NYT)は体力の低下した患者に用いる補剤であり、補剤の中でも呼吸器系の疾患に強い処方とされている<sup>10, 11)</sup>。さらに近年、老化や様々な疾患に伴う疲労について、人参養栄湯の基礎研究が進み、運動持続時間の延長や自発運動量の増加など抗疲労効果が示唆されている<sup>12-14)</sup>。また、臨床においても、抗がん剤の副作用による疲労や術後の疲労・倦怠感を改善することも報告されてい

る<sup>15, 16)</sup>。そのため、人参養栄湯はCOPD患者で頻発する疲労・倦怠感にも有効である可能性がある。

そこで、本研究ではエラスターゼ誘発性COPDモデルマウスに運動負荷を与えることで、疲労・倦怠感が出現する状態を模したモデルを作製し、人参養栄湯の疲労・倦怠感に対する有効性を検討した。

## 実験方法

実験スケジュールを図1に示した。5週齢(雄)のC57BL/6Jマウス(ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン株式会社)を導入し、13日間馴化した。馴化後17日目に、porcine pancreatic elastase(エラスターゼ、PPE、4.0U/mouse、富士フィルム和光純薬株式会社)を気管内投与により直接肺に投与することでCOPDの病態に類似した気腫性モデルを作製した。馴化後22日目からは、人参養栄湯を投与したが、本研究では、Zhangらの方法を用いて、ヒト等価用量の人参養栄湯(45mg/匹/day)をゲルに混合して短時間で自然摂食を介して投薬する方法を用いた<sup>17)</sup>。本試験は、健常群(ビヒクルゲル)、モデル群(エラスターゼ投与、ビヒクルゲル)、人参養栄湯(NYT)群(エラスターゼ投与、人参養栄湯混合ゲル)の3グループで実施した。実験スケジュールは人参養栄湯投与35日目に強制水泳試験を実施し、その後の自発運動量を測定した。さらに、人参養栄湯投与36~37日目には、強制水泳から1日後の自発運動量を測定した。また、人参養栄湯投与38~39日目には営巢行動試験を実施した。

試験期間中、マウスは室温 $23 \pm 2^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 10\%$ 、8:00点灯、20:00消灯の12時間サイクルで飼育した。試験期間中、水と餌(MF固型飼料:オリエンタル酵母工業株式会社)は自由に摂食させた。馴化から試験終了まで

図1 実験スケジュール



は1匹ずつ個別のケージで飼育した。

得られたデータ値は平均値±標準偏差で示した。群間における有意差検定はTukey testを用い、危険率が5%未満( $p < 0.05$ )の場合を有意差ありと判断した。

### 運動負荷時の遊泳行動：強制水泳試験

強制水泳は、一般的には早期の諦めなどの抑うつ状態を評価する試験であるが、運動負荷中の疲労を評価する試験としても用いられている<sup>18, 19)</sup>。そこで、疲労評価時の運動負荷として、強制水泳試験を実施した。透明アクリル製円筒容器(Φ19×H25cm)を用いて、水深16cmの水浴(26±1℃)を準備した。その中に1匹ずつマウスを計7分間に入れ、行動を観察した。2分間馴致させた後、5分間について遊泳時間を目視で測定した。

### 運動負荷後の自発運動量

運動負荷後と運動負荷から1日後の自発運動量を、スーパーメックス(CompACT AMS、室町機械株式会社)を用いて、マウスが動いた回数を運動量として評価した。

### 運動負荷後の日常生活動作：

#### 営巣行動試験

営巣行動試験は、身体や精神状態が日常生活動作を実施できる状態にあるかどうかや、意欲そのものを評価する試験として知られている<sup>20-22)</sup>。そこで日常生活動作を阻害する疲労の蓄積具合を評価するため、運動負荷から2日後の日常生活動作としての営巣行動試験を実施した。本解析では、営巣材としてシュレッダーペーパー(長さ：5-7cm、幅：0.2~0.5cm)を用いた<sup>21)</sup>。シュレッダーペーパーは各ケージの床敷きの上に均一になるように置いた。マウスは暗期開始の1時間前にケージに入れ、16時間後に評価した。営巣スコアの評価はNeelyらの論文を参考にした<sup>21)</sup>(図2)。

### 試験結果

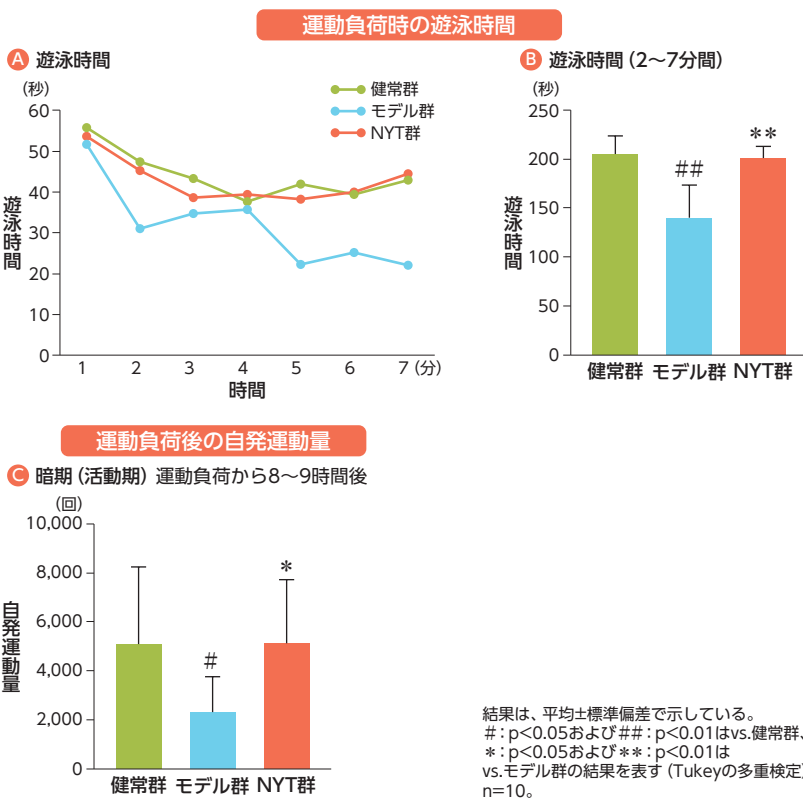
まず、運動負荷中の疲労のしやすさや持久力を評価するため、強制水泳試験で遊泳時間を解析した。7分間の遊泳時間

を解析したところ、健常群と比べて、COPDモデル群は経時的な遊泳時間の短縮を示した(図3A)。一方で、人參養栄湯投与群は遊泳時間を有意に改善した(図3A)。初期応答を除く2~7分間の累積遊泳時間についても、COPDモデル群は健常群に比べて遊泳時間が短縮し、人參養栄湯投与により有意に改善した(図3B)。続いて、運動負荷後の疲労の蓄積具合を評価するため、強制水泳試験後の自発運動量を解析した。その結果、強制水泳の8~9時間後に出現

図2 営巣行動評価方法



図3 運動負荷中と負荷後の運動量



する暗期(活動期：ヒトの昼間に当たる)の活動ピークで、COPDモデル群は健常群に比べて運動量が減少し、人参養栄湯投与により有意に改善した(図3C)。このことから、COPDモデル群が示す運動負荷中の持続時間の短縮(疲労のしやすさ・持久力の低下)および運動負荷後の自発運動量の低下(運動疲労の蓄積)を人参養栄湯は改善することが明らかとなった。

さらに、疲労回復の遅れ、すなわち倦怠感を評価するため、運動負荷した翌日の暗期の自発運動量も評価した(図4A)。その結果、暗期前半(活動期のピークを含む)の自発運動量については、COPDモデル群と健常群に差は認められなかった(図4A・B)。一方で、暗期後半では、COPDモデル群は健常群に比べて自発運動量が減少し、人参養栄湯投与により有意に改善した(図4A・C)。つまり、COPDモデル群では活動期前半の活動性は維持しているものの、後半での活動性が低下(倦怠感)しており、人参養栄湯投与群では改善を示した。

また、日常生活動作を評価するために営巣行動試験を実施したところ、COPDモデル群は健常群に比べて営巣スコアが低下し(図5A-C)、人参養栄湯群ではCOPDモデル群に比べて営巣スコアの有意な改善を認めた。これらの結果からCOPDモデル群では運動負荷後の日常生活動作の維持が難しく、人参養栄湯によってその回復が認められることが明らかとなった(図5A-C)。

なお、本研究で用いたCOPDモデルマウスでは、全試験区について、脚の筋肉量に差は認めなかった(データ未提示)。

### 考察とまとめ

本研究では、COPDモデルマウスに運動負荷を与えることで、その後の運動性・活動性の低下が出現するモデルを作製し、そこで人参養栄湯による治療介入を行うことで、その後の回復が認められることを示した。

マウスは、疲労により遊泳などの運動持続時間、自発運動量、および日常生活

動作の低下などを示すことが報告されている<sup>19, 20, 23, 24</sup>。本検討で用いたCOPDモデルでも、運動持続時間、運動

図4 運動負荷から1日後の自発運動量

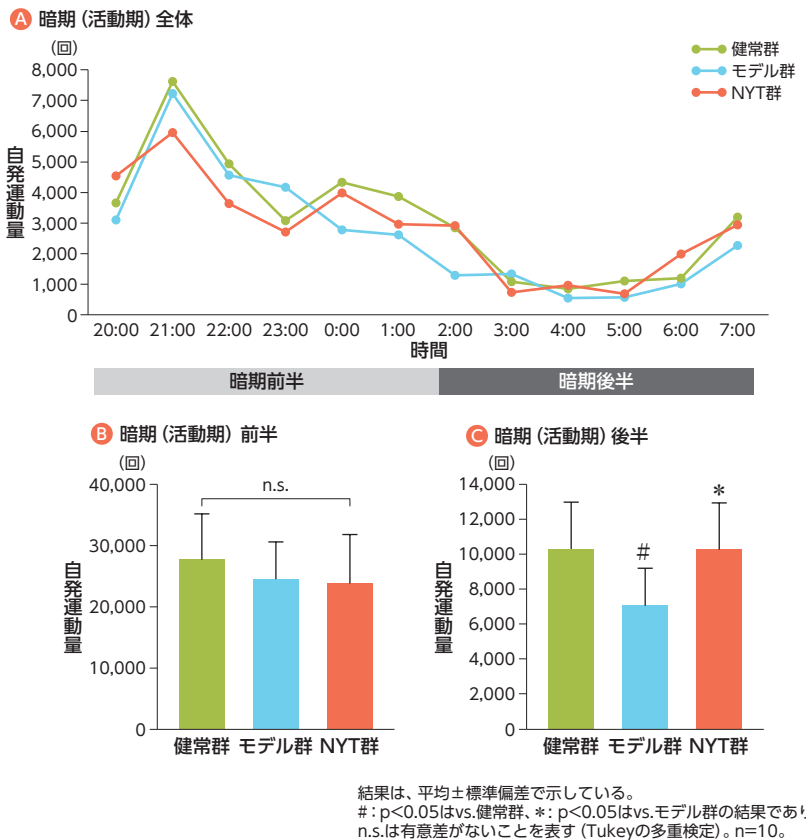
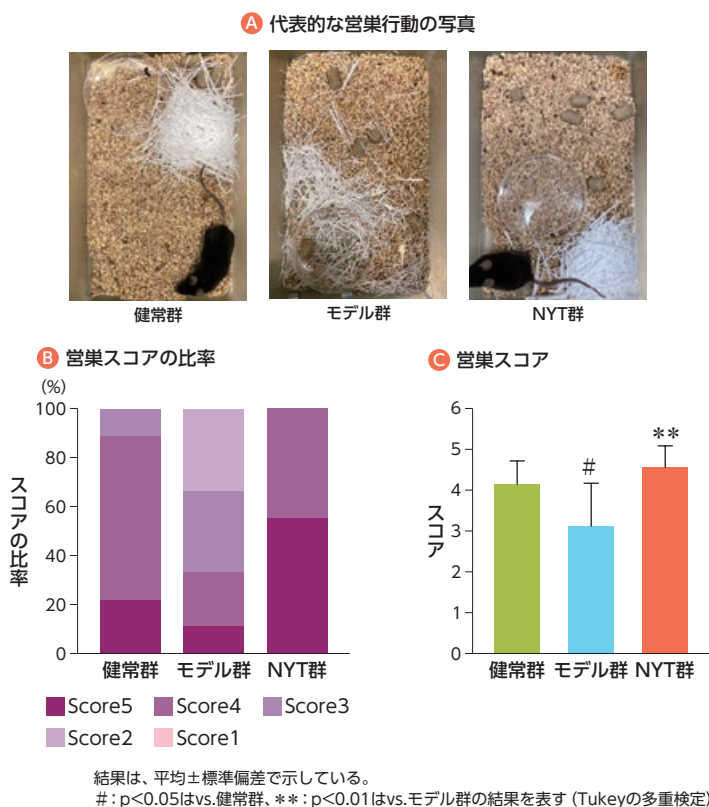


図5 運動負荷から2日後の営巣行動試験





負荷後の自発運動量や営巣行動が減少したことから、これらは疲労や倦怠感を示すモデルと考えられた。またCOPDモデルにおいては、負荷1日後における活動期後期のみ自発運動量が低下したことから、日常生活程度の負荷でも、疲労が容易に起こる易疲労状態に陥っていることが推測された。こうした挙動は、COPD患者が感じる疲労・倦怠感と特徴が良く類似していると考えられた。

最近の報告では、疲労があるCOPD患者において、人參養榮湯は疲労の主観評価(VAS)試験のスコアを改善し、さらに運動耐容性すなわち持久力を評価する6分間歩行距離を改善することが報告されている<sup>25)</sup>。このことから、COPDモデルで人參養榮湯が示した、運動負荷中の疲れやすさや持久力の回復、その後の疲労の蓄積の改善は、患者における改善を裏付ける結果となっていた。また先に述べた疲労や日常動作に関わる項目が含まれる臨床のCATスコアが、人參養榮湯により改善することが報告されている<sup>25-27)</sup>、本試験の運動負荷後の営巣行動つまり日常生活動作の改善結果から、人參養榮湯によるCATスコア全体の改善には、これらの項目の寄与が示唆された。

本解析で日常生活動作の評価として用いた営巣行動には、

#### 【参考文献】

- 1) Svanes C. et al.: Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 65: 14-20, 2010
- 2) Postma DS. et al.: Asthma and chronic obstructive pulmonary disease: common genes, common environments?. *Am J Respir Crit Care Med* 183: 1588-1594, 2011
- 3) Lu Y. et al.: Systemic inflammation, depression and obstructive pulmonary function: a population-based study. *Respir Res* 14: 53, 2013
- 4) Lin B. et al.: The Association of systemic interleukin 6 and interleukin 10 levels with sarcopenia in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Gen Med* 14: 5893-5902, 2021
- 5) Peters JB. et al.: Course of normal and abnormal fatigue in patients with chronic obstructive pulmonary disease, and its relationship with domains of health status. *Patient Educ Couns* 85: 281-285, 2011
- 6) Kentson M. et al.: Factors associated with experience of fatigue, and functional limitations due to fatigue in patients with stable COPD. *Ther Adv Respir Dis* 10: 410-424, 2016
- 7) 川山 智隆: COPD assessment test (CAT)を用いたCOPD管理. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 23: 127-132, 2013
- 8) Breslin E. et al.: Perception of fatigue and quality of life in patients with COPD. *Chest* 114: 958-964, 1998
- 9) Szymanska-Chabowska A. et al.: The fatigue and quality of life in patients with chronic pulmonary diseases: *Science Progress* 104: 3, 2021
- 10) Takayama S., et al.: "Review of frequently used Kampo prescriptions: Part 4, Ninjin'yoeito." *Traditional & Kampo Medicine* 10: 224-252, 2023
- 11) Kawabe M., et al.: Comparative study of the effects of the three kinds of Kampo-hozai: Ninjin'yoeito, Hochuekkito, and Juzentaihoto on anxious and low sociability behavior using NPY-knockout zebrafish. *Front. Pharmacol* 14: 1168229, 2023
- 12) Amitani H. et al.: Impact of Ninjin'yoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic (kl/kl) mice. *Front Pharmacol* 13: 973897, 2022
- 13) Otsuka S. et al.: Ninjin'yoeito reduces fatigue-like conditions by alleviating inflammation of the brain and skeletal muscles in aging mice. *PLoS One* 19: e0303833, 2024
- 14) Takano K. et al.: The protective effects of Ninjin'yoeito against liver steatosis/fibrosis in a non-alcoholic steatohepatitis model mouse. *J Nat Med* 78: 514-524, 2024
- 15) Ito T. et al.: Combined use of Ninjin'yoeito improves subjective fatigue caused by lenalidomide in patients with multiple myeloma: A retrospective study. *Front Nutr* 5: 72, 2018
- 16) 伊藤 量基 ほか: 人參養榮湯の併用は多発性骨髄腫患者のレナリドミドによる「疲労」を改善する. *phil漢方* 78: 7, 2019

脳のドーパミン経路が関与していることが知られている<sup>28)</sup>。ドーパミンは意欲のみならず疲労・倦怠感にも関与しており、疲労を感じる時にはドーパミン量が減少することが示されているだけでなく、ドーパミンが増加することで運動能が向上することも明らかとなっている<sup>29, 30)</sup>。また最近の報告では、人參養榮湯はマウスにおいて水浸ストレスで低下したドーパミンの分泌を促進し、ドーパミン受容体(D2受容体)の活性化を介して営巣行動の低下を改善することも報告されている<sup>31)</sup>。これらのことから、本研究における人參養榮湯によるCOPDモデルの営巣行動や運動量の改善効果は、脳内のドーパミン系の改善による可能性が考えられる。

COPD患者の治療では、禁煙、呼吸リハビリテーション、栄養療法、運動療法が基本であり、意欲・疲労/倦怠を制御して日常でどれだけ動くことができるかが重要であると考えられている<sup>25, 32)</sup>。人參養榮湯はCOPD患者の疲労・倦怠感を軽減し、体を動かせる基本をつくることでCOPD関連症状の改善とQOLの向上に寄与すると期待される。

今後は、ドーパミンなどを始め脳内の神経伝達物質の動きを解析し、COPD病態における人參養榮湯の抗疲労効果の機序を明らかにする予定である。

- 17) Zhang L. et al.: Ninjin'yoeito modulates feeding and activity under negative energy balance conditions via the NPY system. *Neuropeptides* 87: 102149, 2021
- 18) Shin HY. et al.: Decrease of immobility behavior in forced-swimming test and immune system enhancing effect of traditional medicine Gamsipjundaabo-tang. *Pharmacol Biochem Behav* 79: 253-259, 2004
- 19) Yan K. et al.: Establishment and identification of an animal model of long-term exercise-induced fatigue. *Front Endocrinol (Lausanne)* 13: 915937, 2022
- 20) Deacon R. Assessing burrowing, nest construction, and hoarding in mice. *J Vis Exp* 59: e2607, 2012
- 21) Neely CLC. et al.: Nest building behavior as an early indicator of behavioral deficits in mice. *J Vis Exp* 152: e60139, 2019
- 22) 河川 恵 ほか: 老化に伴う日常生活動作の減退に対する人參養榮湯の効果. *phil漢方* 91: 10, 2022
- 23) Zhang ZT. et al.: Activation of the NLRP3 inflammasome in lipopolysaccharide-induced mouse fatigue and its relevance to chronic fatigue syndrome. *J Neuroinflammation* 13: 71, 2016
- 24) Xu, J. et al.: Effects of Hochuekkito on lenvatinib-induced fatigue in mice. *BPB Reports* 6: 1-7, 2023
- 25) Ohbayashi H. et al.: Effects of Ninjin'yoeito on patients with chronic obstructive pulmonary disease and comorbid frailty and sarcopenia: A preliminary open-label randomized controlled trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 19: 995-1010, 2024
- 26) Hirai K. et al.: Improvement in frailty in a patient with severe chronic obstructive pulmonary disease after ninjin'yoeito therapy: A Case Report. *Front Nutr* 5: 71, 2018
- 27) Hirai K. et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty: *J Altern Complement Med*. 26: 8, 2020
- 28) Szczypka MS. et al.: Dopamine production in the caudate putamen restores feeding in dopamine-deficient mice. *Neuron* 30: 819-828, 2001
- 29) Cordeiro LMS. et al.: Physical exercise-induced fatigue: the role of serotonergic and dopaminergic systems. *Braz J Med Biol Res* 50: e6432, 2017
- 30) Meeusen R. et al.: Endurance exercise-induced and mental fatigue and the brain. *Exp Physiol* 106: 2294-2298, 2021
- 31) 山田 ちひろ ほか: 人參養榮湯はドーパミンD2受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに集作り行動低下を改善する. *薬理と治療* 46: 207-216, 2018
- 32) 一ノ瀬 正和: COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン2018. *日本内科学会雑誌* 107: 11, 2018

#### お詫びと訂正

phil漢方 102号(2024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とお詫び申し上げますとともに、ここに訂正いたします。

phil漢方編集部

#### Basic Research 「老化による栄養不良に対する人參養榮湯の効果検討」

##### ● p.41 10行目～

「未治療群で野生型群と比較して、134.17%低下していたのに対し、3%人養群では71.62%の低下に有意に止まっていた」

誤) 低下 ⇒ 正) 上昇

##### ● p.42 左段下から12行目

「ターンオーバー指標である陰窩長に対する絨毛長比率も改善を認めたため」

誤) 陰窩長に対する絨毛長比率 ⇒ 正) 絨毛長に対する陰窩長比率

# いい尿の日 presents Kracie オンラインセミナー

配信期間：2024年 **11月24日**(日)～**12月31日**(火)

※11月24日(日)正午より配信開始です。

## 頻尿と漢方治療

演者

**大藪 真理子** 先生

まりこ泌尿器・漢方内科 院長

### 大藪 真理子 先生

#### 【略 歴】

2008年	三重大学 卒業
2008年	名古屋記念病院 臨床研修医
2010年	名古屋大学附属病院 泌尿器科 医員
2011年	市立四日市病院 泌尿器科 医員
2014年2月	米国ロングビーチ・メモリアル病院にて研修
2015年	一宮市立市民病院 医長
2019年9月	まりこ泌尿器・漢方内科 開業

主催：クラシエ 薬品株式会社

クラシエ薬品(株)は先生方の個人情報を重要なものと認識し、個人情報保護規定等を定め、個人情報の適正な取り扱いに努めております。ご記入いただいた個人情報は、出席人数把握、及び後日関係情報・資料を提供させていただく以外に使用いたしません。

# オンラインセミナー御視聴方法

1 クラシエ薬品 医療用医薬品ウェブサイト「漢・方・優・美」の会員登録

<https://www.kampoyubi.jp/login.html>

2 セミナー・イベントのお知らせから視聴ページへお進みください。

※QRコード



※QRコードは(株)デンソーウェブの登録商標です。

漢・方・優・美  
Kracie クラシエ薬品 が運営する医療用医薬品ウェブサイトです

製品情報 セミナー・イベントのお知らせ 提供資料 漢方を知る 会員限定コンテンツ

クリック!

KB2スティック Festival 2024.2.22  
1日2回の漢方KB2  
ANNIVERSARY

患者さんのために、Kracie B.I.D. スティックを

詳しくはこちら

優美ナレッジ Knowledge

アーカイブ動画 archive

クラシエの品質 QUALITY

講演会

**Kracie オンラインセミナー**

配信期間 : 2024年11月24日(日)~12月31日(火)  
※11月24日(日)正午より配信開始です。

形式 : オンデマンド配信  
演題 : 頻尿と漢方治療

会員登録が  
まだの方は!

**会員登録** をいただくと**会員限定コンテンツ**が御覧いただけます!

## 会員登録方法



STEP 1

「新規会員登録はこちら」  
をクリック



STEP 2

会員登録画面にて  
必要事項を入力

登録完了!

Send you!



クラシエ薬品が主催・共催する  
最新のセミナー情報などを  
メールマガジンでお届け!



# 服薬コンプライアンス 向上を目指して



クラシエの漢方

## 粒が小さい細粒剤

# クラシエ KB2スティック 1日2回<sup>※1</sup>の漢方



飲みやすさに配慮した

### スティック包装

湯剤を  
抽出方法  
を目指した  
選択

## 85.4%の方が

### 1日2回製剤が良い<sup>※3</sup>と回答<sup>1)</sup>



### 生薬の配合量 と種類に着目



小さな飲み口<sup>※4</sup>

### こだわりの品質

賦形剤を少なくし  
エキスの含有率を  
高めた製剤<sup>※2</sup>

### 1日2回の漢方KB2



## 暮らしに寄り添う漢方へ。

※1 通常、成人1日量を2~3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。※2 厚生労働省：医療用漢方エキス製剤の取り扱いについて(厚生省薬務局審査課長通知、薬審2第120号、1985)以前以後を比較。※3 1日2回のほうがよい」「どちらかといえば1日2回のほうがよい」と回答した方の合計。※4 旧品は飲み口が50mm、現行品は24.3mm。

1) 一般生活者を対象としたインターネット調査(n=103) 調査時期:2023年12月 調査会社:株式会社インテージヘルスケア 調査本体:クラシエ薬品株式会社

クラシエ薬品株式会社 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20  
[文献請求先]医薬学術統括部 TEL 03(5446)3352 FAX 03(5446)3371  
[製品情報お問合せ先]お客様相談センター TEL 03(5446)3334 FAX 03(5446)3374  
(受付時間)10:00~17:00(土、日、祝日、弊社休業日を除く)

2024年1月作成