

# 漢方薬・ 東アジア伝統医薬品

## 検索 Key Word

aged, elder, seniler, older, aging, geriatrics, geriatric assessment, east Asian Traditional Medicine, Kampo Medicine, Chinese Traditional Medicine, Chinese herbal drugs, herb-drug interaction, herbal medicine, medicinal plant, plant components, plant extracts, phytotherapy, phytomedicine, Kampo, Oriental medicine, Japanese Traditional Medicine, Korean medicine, acupuncture, moxibustion

## 本項の位置づけとエビデンスの質、推奨度の扱いについて

本項は、高齢者医療における、漢方薬・東アジア伝統医薬品(漢方)について扱う。漢方がわが国では公的医療の一部であり、かつ高齢者医療で実際に広く使われておりながら医学教育は不十分であり、その評価や普及においても公的な取り組みは少なく、不適正使用もまれならずみられる。このため、システマティックレビューによる「推奨リスト」・「慎重リスト」の作成の意義は大きいと考える。

本項のシステマティックレビューの作業工程は、基本的に他分野と同様であり、GRADEシステムに基づくエビデンスの質と推奨度をめざした。しかしながら、漢方は非常に古くから用いられている薬剤であり、専門医にとって適切な使用に基づく有用性が確立している場合が多く、そもそもの薬剤の使用目的も症状などのソフトエンドポイントに対するものが多い。GRADEで重視する無作為化比較試験(RCT)についても、西洋医薬で重視される脳心血管イベントなどのハードエンドポイントを対象としたものは少ないといえる。

このような、システマティックレビューの重要性と、西洋医薬の評価との意義の違いを鑑み、エビデンスの質や推奨度はあえて示さない構造化抄録を提示し、漢方を実臨床で応用する際の参考とすべき「推奨リスト」・「慎重リスト」を本ガイドラインの全体リストと切り離して提示した。漢方を専門としない一般医家が、高齢者に漢方を処方する際に知っておくべき科学的根拠に基づく情報のリストである。

## サマリー

### 1 CQ: 高齢者疾患に漢方薬・東アジア伝統医薬品は有効か？

システマティックレビューの結果、GRADEシステムに基づく評価が可能であった事象について記載する。

- ①抑肝散は認知症（アルツハイマー型、レビー小体型、脳血管性）に伴う行動・心理症状のうち易怒、幻覚、妄想、昼夜逆転、興奮、暴言、暴力など、いわゆる陽性症状に有効である。
- ②半夏厚朴湯は誤嚥性肺炎の既往をもつ患者における嚥下反射、咳反射を改善させ、肺炎発症の抑制に有効である。
- ③大建中湯は脳卒中後遺症における機能性便秘に対して有効である。
- ④大建中湯は腹部術後早期の腸管蠕動運動促進に有効である。
- ⑤麻子仁丸は高齢者の便秘に有効である。
- ⑥補中益気湯は慢性閉塞性肺疾患における自他覚症状、炎症指標および栄養状態の改善に有効である。

### 2 CQ: 高齢者において漢方薬・東アジア伝統医薬品にどのような有害事象があるか？

有害事象に関するエビデンスはGRADEシステムにおいては不十分と判定されるが、周知の事実も多く十分な根拠をもっていることについて専門家のコンセンサスとして記載する。

- ①甘草を含む処方では低K血症とそれによるさまざまな病態を生じうる。
- ②麻黄はエフェドリン含有生薬であり、アドレナリン様作用を有する。
- ③附子は本来、不整脈、血圧低下、呼吸困難などを引き起こす毒性を有するため、適切に修治加工されたものを用いる。
- ④黄芩を含む処方は間質性肺炎を生じることがある。一般的にまれな有害事象であるが、インターフェロンとの併用では発症頻度が増加するため併用は禁忌とされる。
- ⑤山梔子を含む処方を数年、あるいは10年以上使用し続けると、静脈硬化性大腸炎を生じる恐れがある。



## 薬物リスト

### 高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤

注：本リストの収録方剤の使用にあたっては本項全体を熟読すること。

| 薬剤<br>(クラス<br>または<br>一般名) | 推奨される使用法<br>(対象となる病態・疾患名)  | 注意事項  | 参考にした<br>ガイド<br>ライン<br>または文献    |
|---------------------------|--|---|---------------------------------|
| 抑肝散                       | 認知症(アルツハイマー型、レビー小体型、脳血管性)に伴う行動・心理症状のうち陽性症状(興奮、妄想、幻覚など)を有し、非薬物療法および認知症治療薬(コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン；適応のある病態のみ)による効果が不十分な場合に使用を考慮する。本方剤が無効な場合あるいは緊急な対応を要する例では、リスクと必要性を勘案のうえ、抗精神病薬の使用を考慮する | 甘草含有製剤であり低K血症に注意する。肝機能障害を起こすことがある。まれに認知症に伴う行動・心理症状を悪化させることがある。主に陽性症状を緩和する薬物であり、陰性症状や認知機能には無効。高齢者では1日投与量の2/3程度から開始すること、レビー小体病で幻視が夜間に集中する場合は1日投与量の1/3を眠前投与でも有効性が期待できること、開始後1カ月ほどで必ず血中K濃度を測定すること | [5]<br>[6]<br>[7]<br>[8]<br>[9] |
| 半夏厚朴湯                     | 脳卒中患者、パーキンソン病患者において嚥下反射、咳反射が低下し、誤嚥性肺炎の既往があるか、そのおそれのある場合  | 過敏症(発疹)   | [14]<br>[15]<br>[16]            |
| 大建中湯                      | 1.腹部術後早期の腸管蠕動不良がある場合<br>2.脳卒中患者で慢性便秘を呈する場合   | 間質性肺炎と肝障害の報告がある(症例数はいずれもまれ)   | [18]<br>[24]                    |
| 補中益気湯                     | 慢性閉塞性肺疾患など、慢性あるいは再発性炎症性疾患患者における炎症指標および栄養状態が改善しない場合   | 甘草含有製剤であり低K血症に注意する  | [25]<br>[26]                    |
| 麻子仁丸                      | 慢性便秘、排便困難全般  | 麻子仁丸は穏やかに作用し、通常高齢者でも下痢などの恐れは低い  | [17]                            |

### 高齢者に漢方を使用する際、注意を払うべき含有生薬のリスト

| 薬剤<br>(クラス<br>または<br>一般名) | 代表的な一般名<br>(すべて該当の<br>場合は無記載)      | 対象となる<br>患者群<br>(すべて対象<br>となる場合は<br>無記載)     | 主な副作用・<br>理由               | 推奨される使用法     | 参考にした<br>ガイド<br>ライン<br>または文献 |
|---------------------------|------------------------------------|--|----------------------------|--------------|------------------------------|
| 附子含有<br>製剤                | 八味地黄丸、<br>牛車腎気丸、<br>桂枝加朮附湯<br>など多数 | コントロール<br>不良の高血圧<br>症患者、頻脈<br>性不整脈を有<br>する患者 | 口の痺れ、不整<br>脈、血圧低下、<br>呼吸障害 | 基本的に少量から開始する | [45]                         |



|         |                      |   |   |   |              |
|---------|----------------------|---|---|---|--------------|
| 甘草含有製剤  | 医療用漢方製剤の約70%が甘草を含有する | 腎機能の低下した患者、ループ利尿薬使用患者                       | 浮腫、高血圧、不整脈など低K血症による諸症状を呈することがある                     | 高齢者では一般に通常の2/3量程度で開始すること、少なくとも当初6カ月は1カ月ごとに血中K値を確認すること。特に甘草含有量の多い芍薬甘草湯、甘草湯、桔梗湯などは基本的に頓服にとどめ、長期投与は避ける | [45]<br>[46] |
| 麻黄含有製剤  | 麻黄湯、葛根湯など多数          | コントロール不良の高血圧症患者、虚血性心疾患の患者、頻脈性不整脈の患者、排尿障害の患者 | エフェドリン、偽エフェドリンを含む                                   | 減量して使用するか、桂枝湯など麻黄を含まない代替可能な漢方薬処方を検討する   | [45]         |
| 黄芩含有製剤  | 小柴胡湯など多数             | インターフェロン使用中の患者、肝硬変の患者                       | 単独でもまれに間質性肺炎を生じうる。インターフェロンとの併用使用および肝硬変では間質性肺炎が生じやすい | インターフェロンと併用しない。肝硬変では使用しない。黄芩含有製剤を使用するときは空咳や息切れなどの症状に注意し、必要に応じて聴診や胸部X線、採血などの検査を考慮する                  | [45]         |
| 山梔子含有製剤 | 加味逍遙散など多数            | 長期投与患者（数年～10年以上）                            | 静脈硬化性大腸炎を生じることがあるとされる                               | 基本的に長期投与を避ける。数年にわたり投与する場合は消化器症状に注意し、必要に応じて大腸内視鏡などの検査を考慮する   | [43]         |

## 高齢者に有用性が示唆されるが、わが国での一般的使用が困難な生薬・東アジア伝統医薬品のリスト

| 薬剤<br>(クラス<br>または<br>一般名) | 有効性のデータ  | 注意事項   | 参考にしたガイドライン<br>または文献 |
|---------------------------|--|--|----------------------|
| 丹芪偏癱膠囊                    | 脳卒中後遺症における自主機能回復や日常生活動作の改善が見込まれる   | 脳卒中発症後72時間以内に投与しても有効性は確認されていない。重篤な副作用は報告されていない | [10]<br>[11]<br>[12] |
| 加味温胆湯                     | 単体でドネペジルにほぼ匹敵する認知機能改善作用を有し、またドネペジルとの併用で認知機能や脳血流の改善を認めた                   | 甘草含有製剤であり低K血症に注意する。煎じ薬のみ                       | [2]                  |
| 復智散                       | 軽度認知障害患者において服用12週後にADAS-cog、NPIおよびregional cerebral glucose取り込みを有意に改善させた | 黄芩含有製剤であることに注意する                               | [1]                  |



|                             |   |  |      |
|-----------------------------|---|--|------|
| 脂必泰                         | 中等度から高度の心血管系疾患リスクを有する患者で血中コレステロール濃度を有意に減少させた  | 重篤な副作用は報告されていない  | [38] |
| CCH1(人參、乾姜、甘草、附子、大黃)        | 長期要介護高齢者の便秘に有効であった  | 甘草、附子、大黃を含むためそれぞれの有害事象に注意が必要   | [19] |
| 降 <sub>レ</sub> 虫清肝          | イルベサルタンと同程度に収縮期ならびに拡張期血圧を低下させる。さらに5週間の服用で腹囲を有意に低下させた  | 特になし   | [39] |
| 安体威                         | インフルエンザ症状を呈する患者ならびに確定診断のついたインフルエンザ患者において、プラセボと比較して有意に回復を早め、症状重症度を50%改善させた   | 特になし   | [28] |
| 连花清瘟胶囊                      | オセルタミビルと比較して median duration of illnessならびに median duration of viral sheddingが同程度であった。さらに 连花清瘟胶囊は発熱、咳、咽頭痛、倦怠感をオセルタミビルより有意に早く改善させた | 特になし   | [29] |
| 复方丹参滴丸                      | ニトロ化合物と比較して狭心症症状を有意に改善させ、心電図所見も有意に改善させた   | 有害事象の発現率は2.4%(内訳不詳)でニトロ化合物(29.7%)より有意に低かった   | [32] |
| Free and Easy Wanderer Plus | 脳卒中後のうつ症状をフルオキセチンと同等に改善した   | 甘草含有製剤であり低K血症に注意する   | [13] |
| 消張貼膏                        | 肝硬変の腹水を改善させた。貼付剤である   | 有害事象の報告はない。ただし沈香、麝香を含むので高価であろうと考えられる   | [20] |
| 糖足癒膏                        | 糖足癒膏は糖尿病患者の下肢の潰瘍を有意に改善させた   | 特になし   | [21] |
| 仙灵骨葆胶囊                      | 閉経後の女性において使用6カ月後の腰椎骨密度を有意に改善させた   | 1年間の使用で有害事象を認めなかった。  | [22] |
| 加味逍遙散                       | functional dyspepsia(FD)を改善する   | 中国からのRCT(文献30)によればFDに有効であったとされるが、日本では一般にすべてのFDに有効とは考えられていない。通常対象となるのは精神的ストレス要因の強いFDである。甘草含有製剤であり低K血症に注意する。山梔子を含有しており、長期投与により静脈硬化性大腸炎を生じる報告があり注意が必要 | [30] |

## 解説

本領域においては、漢方薬・東アジア伝統医薬品に関し、主に後期高齢者、ないしはフ

## IV

## 領域別指針

## 12 漢方薬・東アジア伝統医薬品

レイな高齢者全般に用いる医薬品についてレビューを行った。

本項作成にあたり、2013年11月22日の時点で、MEDLINE、Cochrane、医中誌において本高齢者ガイドライン共通の高齢者に関するキーワードに加え、東アジア伝統医学(East Asian Traditional Medicine)、漢方医学(Kampo Medicine)、中国伝統医学(Traditional Chinese Medicine)、中国生薬(Chinese herbal drugs)、生薬-薬物相互作用(Herb-drug interaction)、生薬治療(Herbal medicine)、薬用植物(medicinal plant)、植物成分(plant components)、植物抽出物(plant extracts)、生薬治療(phytotherapy)、生薬医学(phytomedicine)、漢方(Kampo)、東洋医学(Oriental medicine)、日本伝統医学(Japanese Traditional Medicine)、韓医学(Korean medicine)、鍼(acupuncture)、灸(moxibustion)以上すべてのORをキーワードとして検索したところ、503件(Cochrane 60、MEDLINE 241、医中誌202)の文献が得られた。なお、これらのキーワードは日本東洋医学会がまとめた「漢方治療エビデンスレポート」(<https://www.jsom.or.jp/medical/ebm/er/index.html>)に準拠している。これらの抄録から内容を検討し、対象をメタ解析もしくはランダム化比較試験に限定、さらに薬物治療以外のもの(鍼灸など)、銀杏の葉、タイハーブなど漢方・中国伝統医学以外の生薬、日本において文献が入手困難であるもの、生薬抽出液静注など国際的に応用困難と考えられる治療法、明らかな出版バイアスがあるものを除いたところ、57件(Cochrane 12、MEDLINE 45、医中誌0)が抽出された。これに直近の論文など7本のハンドサーチ文献を加え、最終的に64件の論文についてその全文を読み、構造化抄録を作成した。

本項の内容は、対象疾患が多岐に渡ること、また日本国内で使用可能な該当医薬品が医療保険適用のものと非保険適用のものがあること、さらに輸入により入手可能なもの等が含まれることから分類が複雑となる。そこで上記で作成した構造化抄録に基づき、「高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤のリスト」、「高齢者に有用性が示唆されるわが国での一般的使用が困難な生薬・東アジア伝統医薬品のリスト」を作成した。また上記のようなエビデンス評価とは別に、厚生労働省から出された「使用上の注意」ほか伝統医学の知見、薬理学の知見など種々の根拠に基づいて「高齢者に漢方を使用する際注意を払うべき含有生薬のリスト」を作製した。なお「高齢者に有効性が示唆されるわが国の医療用漢方薬のリスト」、「高齢者に有用性が示唆されるわが国での一般的使用が困難な生薬、東アジア伝統医薬品のリスト」作製にあたっては、本ガイドラインで採用されたMinds2014におけるmodified GRADEに従ってそれぞれの方剤のエビデンスの質(Quality of Evidence ; QoE)、推奨の強さ(Recommendation Strength ; RS)を定め、それらを参照して作業を行った。しかしながら、われわれの提案したQoE、RSは、ガイドラインパネルの無記名投票において規定の80%の賛成に達しなかった。そのため、本項のリストではQoE、RSについては記載を避ける。

重要な点として、「高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤のリスト」、「高齢者に漢方を使用する際注意を払うべき含有生薬のリスト」はそれぞれ「使用すべきもの」、「禁忌」という意味ではない。これらはどちらも漢方方剤運用の際のスクリーニングツールに過ぎないのであって、両者はしばしば重複する。実際、「有用性が示唆されるリスト」に挙げた方剤中、抑肝散、補中益気湯は「注意を払うべき含有生薬のリスト」に挙げた甘草を含む。むしろ両リストは、相互に比較参照されるべきものである。「有用性が示唆される」方剤の



実際の運用については、後に述べる「方剤解説」を参照されたいが、要するに臨床の現場では、個々の患者の病態に応じ、それぞれの方剤について、本項全体を熟読し、リスクとベネフィットを勘案して使用していただくことになる。

## 全般的有効性

漢方、伝統中医薬品など東アジア伝統医薬品は、多様な高齢者の病態のうち、少なくとも認知症(軽度認知障害を含む)における認知機能<sup>[1, 2]</sup>、認知症の行動・心理症状<sup>[5~9]</sup>、脳卒中後遺症(日常生活動作)<sup>[10~12]</sup>、うつ<sup>[13]</sup>、誤嚥性肺炎<sup>[14~16]</sup>、慢性便秘<sup>[17~19]</sup>、肝硬変の腹水<sup>[20]</sup>、糖尿病における下肢の潰瘍<sup>[21]</sup>、骨粗鬆症<sup>[22]</sup>、腹部外科手術後の合併症<sup>[23, 24]</sup>、インフルエンザの予防<sup>[27]</sup>と治療<sup>[28, 29]</sup>、機能性胃腸症候群<sup>[30, 31]</sup>、狭心症<sup>[32]</sup>、高脂血症<sup>[33~38]</sup>、高血圧<sup>[39]</sup>に対し有効性が報告されている。

しかし今回、本ガイドラインが日本国内向け、かつ漢方を専門としない一般医家向けであることに鑑み、中成薬、煎じ薬、生薬などは一般医家の運用には適さないため、日本国内で医療用医薬品として普及しているもののみを「高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤のリスト」とした。

現実の高齢者医療においては、すでに多数の薬剤が使われていることがほとんどである。今回収集した資料も、なんらかの西洋医学的治療に追加投与した形での治験が行われているもの、漢方薬のみを未治療群と比較したもの、漢方薬と既存の西洋薬との非劣性試験を行ったものが混在している。漢方薬と西洋薬は実際ほとんど併用されているが、その相互作用について知られていることはきわめて少ない。前回2005年の本ガイドライン初版においてはCYP3A4阻害作用の点から基礎的データによって予想されうる相互作用について記載したが、その後、本項分担者等の日常臨床においてそうした相互作用は経験されず、それに該当する臨床報告も見当たらなかったため今回は削除した。したがって一般論を述べるにとどまるが、漢方薬の使用にあたっては、高齢者における該当疾患に対する西洋薬物(他の領域を参照)とのバランスを考慮しつつ、場合によっては漢方を熟知した医師に相談の上、使用することが望ましい。

特に強調すべき点として、漢方方剤はその一つ一つがすでに複数の生薬の合剤であることが挙げられる。その配合は歴史的に確立したものであって、各々の方剤としての有効性、安全性については一定の信頼性が期待できる。しかし複数の漢方方剤の併用については、漢方医学そのものを学習し、方剤の生薬構成を熟知して行われるべきである。今回いくつかの漢方方剤を「高齢者に有用性が示唆されるリスト」として挙げたが、漢方方剤の複数併用に関しては、下記の方剤解説中に取り上げたごく少数の例以外、一般的には慎重でなければならない。

## 「高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤のリスト」解説

今回、高齢者に有用性が示唆される医療用漢方製剤として抑肝散、半夏厚朴湯、大建中湯、麻子仁丸、補中益気湯を選択した。推奨される使用法、注意事項はスタートに示したとおりであり、同リストの記載は今回収集したエビデンスに厳密に基づいている。しかし漢方

に必ずしも詳しくない一般臨床医が、これらの方剤を実用的に活用するためには、リストの表記だけでは不十分であると思われる。以下、臨床応用の一助として実用的な解説を加える。ここでは直近のエビデンスに加え、数多くの人々の経験が歴史的に蓄積された伝統医学的知見にも依拠している。漢方医学が経験的伝統医学である以上、その具体的運用に際しては、現在得られている断片的なエビデンスだけでは不十分で、このような説明も必要であることを理解されたい。

## (1) 抑肝散

本方剤が認知症の周辺症状(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia ; BPSD)に有効であることを初めて報告したのは原敬二郎であるが<sup>[40]</sup>、2005年に単盲検無作為化比較試験の結果<sup>[5]</sup>が報告されるなどの経過を経て、徐々にその効果が広く認知されるようになった。BPSDのなかでも易怒、幻覚、妄想、昼夜逆転、興奮、暴言、暴力など、いわゆる陽性症状に有効であり、うつ、不安、悲哀、無動、食欲不振といった陰性症状には無効であるのみならず、症状を増悪させることすらある。レビー小体病の幻視もよく改善する<sup>[5, 41]</sup>。こうしたことから近年ではさらに、術後せん妄の予防、ICUせん妄の改善などへ応用範囲が拡げられつつある。

日本で考案された関連処方には抑肝散加陳皮半夏がある。抑肝散の適応となる易怒を伴うBPSDで、さらに食欲低下、抑うつ傾向を伴う人に用いる。なお、陳皮(温州ミカンの皮を乾燥させたもの)にはアルツハイマー病改善効果が期待されるNobiletinが含まれており、今後の展開が期待される<sup>[42]</sup>。

抑肝散使用上のコツとして、高齢者では基本的に1日常用量の2/3程度、分2から開始すること、レビー小体病で幻視が夜間に集中する場合は1日常用量の1/3程度、眠前投与でも有効性が期待できること、開始後1カ月ほどで必ず血中K濃度を測定することなどが挙げられる。服薬拒否や嚥下障害があるときにはオレンジゼリーに混ぜると比較的服薬が容易となる。効果は服用1~2週間で現れ、4週間程でプラトーに達するので、それ以上使っても変化がみられないときは、他の治療に変更する。BPSDが治まれば漸減して止める。甘草を含んでおり、80歳代の患者を対象とした報告で低K血症が約6%発症している<sup>[41]</sup>。

## (2) 半夏厚朴湯

原典である金匱要略には「女性が、あぶった肉片が喉につかえるような感じを訴えるとき、この薬を使う」という謎めいた解説がなされている。現代では、これは咽喉頭異常感症、精神科で言う「ヒステリー球」のことと解釈されている。実際、抑うつが強い身体表現性障害の人に良く使用される。漢方の抗うつ薬の1つとも解釈できる。しかし半夏厚朴湯は去痰薬としても使用される。つまり「つかえる感じ」がするときだけでなく、現実に痰が喉につかえていても、この薬は使える。

そこで、誤嚥性肺炎の既往をもつ患者における半夏厚朴湯の嚥下反射に対する影響をRCTで見たところ、有意に嚥下反射を改善した<sup>[14]</sup>。またパーキンソン病患者でも同様に嚥下反射の改善がみられた<sup>[43]</sup>。さらに咳反射も改善することがわかった<sup>[15]</sup>。そこで誤嚥性肺炎の既往を有する高齢患者に12カ月の前向きRCTを実施したところ、半夏厚朴湯は有意に肺炎の発症を減少させただけでなく、自力経口摂取の維持にも有効であった<sup>[16]</sup>。



半夏厚朴湯の良い適応となるのは咽頭の嚥下反射、咳反射の低下が原因で生じる micro aspiration が主体の患者である。胃腸の蠕動運動が低下し、胃食道逆流が原因で生じる誤嚥には、半夏厚朴湯だけでは対応しきれない。この場合は茯苓飲合半夏厚朴湯ないしは六君子湯を用いる。さらに、腸管ガスが充満し、便秘もひどく、食物が下に輸送されず逆流が起きる場合は、大建中湯と併用する。1日常用量、分3から始め、約2週間で効果が出るのでその後は1日常用量の2/3、分2に切り替えて継続する。半夏厚朴湯が有効なのは服用している間だけであり、経験的にはあるが中止後約2週間で嚥下障害が再発する。有害事象としては過敏症とみられる発疹の報告が数例あるのみで、きわめて安全に使用できる薬剤である。

ところで、そもそも嚥下反射が低下した患者に本方剤を服用させるときどうすればよいか。ゼリー、ヨーグルト、ペースト食に混ぜる、お湯に溶いた後とろみ剤を混ぜる、その他患者が口にできるものに混ぜるなど、服用方法を工夫する。このような場合、「食前投与」等という指示にはこだわらない。

### (3)大建中湯

外科領域では漢方医ならずとも日常的に用いられる薬の1つとなった大建中湯であるが、薬理的報告がきわめて多いわりに、臨床のエビデンス構築は遅れていた。Takayama Sらは大建中湯が上腸間膜動脈の血流を増すことを明らかにしており<sup>[44]</sup>、さらに2014年、Numata Tらが脳卒中後遺症の機能性便秘患者に対するRCTを行い、その効果が臨床的にも一定のエビデンスをもつことが立証された<sup>[18]</sup>。そして2015年になって、ようやく腹部術後早期の腸管蠕動機能改善に関する二重盲検RCTのエビデンスが報告された<sup>[24]</sup>。

大建中湯の本来の使用法は、原典である金匱要略の記述をそのまま紹介するのが最もわかりやすい。「胸が大いに冷えて痛み、嘔吐して飲食できない。腹の中も冷え、腸が内側からつき上がって外からもその上下するのが見える。腹痛が激しく人に触れさせないものは、大建中湯で治療する」。この記載がイレウスにきわめて近似しているところから、従来腹部術後のイレウス予防に広く用いられている。腹痛で腹を触れようとすると痛がつて触れさせない、というのは大建中湯を用いる際に1つの目安になる。高齢者の処方量は1日常用量の2/3、分2ないし1日常用量、分3である。

### (4)麻子仁丸

便秘は高齢者、特にフレイルな要介護状態の高齢者において、最も日常的に難渋する病態である。現在下剤として広く使用されている薬剤は、グリセリン浣腸、センナ製剤、大黃末、酸化マグネシウム、ピコスルファートである。これらはいずれもEBMの観点からみた「高いエビデンス」はもたないが、古くから下剤としての効果が認識されており、臨床の場において定着している。だが、高齢者、とりわけ要介護度の高いフレイルな高齢者においては、これらすべてを使用しても排便が起らず、頻回の排便を要する例は少なくない。これは患者本人のみならず介護者、看護者にとっても大きな負担となっている。

麻子仁丸は、古くは紀元2世紀に書かれた医学書(傷寒論、金匱要略)にも記載があり、すでに長い臨床応用実績をもち、実際、高齢者の便秘に適した方剤としてしばしば用いられている。また、平均年齢30歳の人を対象としてではあるが、下剤として二重盲検RCTが行

われている。本ガイドラインが高齢者医療に関するもので、その高齢者医療の現場において便秘がきわめて日常的難題であることを考えると、治験対象が一般成人であったことを考慮してもこの方剤は推奨される。

高齢者に麻子仁丸を用いる際、まず1日1回、眠前1包から開始する。通常、これで十分な効果が得られるからである。麻子仁丸は瀉下作用をもつ大黃を含む方剤だが、1包あたりの大黃の量はメーカーによって多少違いはあるものの、おおむね1g程度である。製造過程で煎じていることを考慮すると、そこに含まれるセンノサイドの量は一般に用いられる大黃末1gよりさらに少ない。それでも効果があるのは麻子仁(麻の種)、枳実(橙の実)など他の生薬が腸管蠕動を刺激し、油性成分で便を滑りやすくして排便を助けるからである。大黃の量を減らし他の生薬の薬効を加えることにより、自然で痛みのない排便を得ることができる。もし1回量で薬効が不足なら1日常用量の2/3を眠前に1回で服用するか、朝晩分2でもよい。麻子仁丸を用いる1つの目安は、下剤を使わないと便が兎糞状になるかどうかである。腸管ガスが多いときは大建中湯と併用する。

### (5) 補中益気湯

この方剤の意図するところは、胃腸の消化吸収機能を強化し、栄養状態を改善し、同時に免疫力を回復させ、慢性炎症の治癒を促進させるところにある。したがってCOPDに限らず、胃腸が虚弱で免疫力が低く、炎症性疾患や感染症が治癒せず長引くときにも使用できる。高齢者にしばしば見かける病態として、繰り返し発熱して感染症が疑われ、背景に栄養不良、免疫力低下があることが想定される場合、この方剤を用いる。補中益気湯にはCOPDの栄養指標、炎症指標を改善させたとするデータが2本あったが、本項担当者の評価によるエビデンスの質はいずれも不十分であった。しかしこうした効能効果をもつ薬剤は西洋医学には存在しないので、あえてこのリストに加えた。

## 「高齢者に漢方を使用する際注意を払うべき含有生薬のリスト」

今回このリストに示したものはすべての高齢者に対し全般的に禁忌となるものではなく、表中に示した「対象となる患者群」においてそれぞれ有害事象を考慮すべきものである。漢方薬の有害事象の有無や程度を見るためのRCT等を期待するのは、倫理的観点から現実的でない。したがって、これらについてエビデンスの高い文献は存在せず、典拠となる文献は日本国厚生労働省の指導に基づく各方剤添付文書の「使用上の注意」である。その内容は伝統医学の臨床経験および基礎的データ、ならびに症例報告など雑多な内容を総合したものであり、GRADE基準ではエビデンスの質はすべて「不十分」に該当する。しかし、これらの有害事象ないし注意点が漢方薬に存在することは临床上否定し得ず、その把握は漢方薬・東アジア伝統医薬品を運用するうえで欠かせない。よってこのリストを作成し、5種類の生薬(甘草、麻黄、附子、黄芩、山梔子)を挙げた。これらの生薬の少なくとも1つを含む漢方方剤は、わが国で用いられる医療用漢方エキス製剤中、実に8割を占める。当然これらの生薬にはそれぞれ薬効があり、それなりの必要があって加えられているものである。すなわちこのリストの意味するところは、およそ漢方薬・東アジア伝統医薬品はみな薬であって、何らかの効果がある以上、副作用ないし不適切な使用による有害事象が起こるおそれがある



り、そうした知識を正しく把握して使うべきだと言う当然の指摘に帰着する。

## 「高齢者に有用性が示唆されるが、わが国での一般的使用が困難な生薬・東アジア伝統医薬品のリスト」

日本国内で医療用漢方製剤として使用される医薬品以外で、高いエビデンスを有する漢方薬・東アジア伝統医薬品は全部で16種抽出され、うち13種(80%)は中医学の情報に基づいていた。ここに挙げる先進的中成薬のなかには、英語の販売サイトを通じて世界的に広く利用されているものもあり、日本からも容易に患者が個人輸入することができる。したがってこれらについても、医師は一定の知識を有していることが望ましい。そこで情報提供の意味でこのリストを作成する。特に注目すべき方剤に関して簡単に説明する。

丹芪偏痺膠囊(danqi piantang jiaonang)は世界中に販売されており、メタ解析および複数の二重盲検RCTが脳卒中後遺症による自主運動機能低下や日常生活動作障害を回復させることを示している<sup>[10~12]</sup>。また連花清瘟膠囊はオセルタミビルと比較してインフルエンザに対する抗ウイルス効果が同等であり、かつ症状改善効果はオセルタミビルを有意に上回っていた<sup>[30]</sup>。

加味逍遙散はわが国でも多用される方剤だが、今回の検索で該当した中国のRCTでは機能性ディスペプシアに対する効果をみており、わが国の日常臨床とはやや異なる使い方であったので、「高齢者に有用性が示唆されるわが国の医療用漢方製剤のリスト」には入れずこのリストに記した。また煎じ薬の加味温胆湯が抗認知症作用を有することは、わが国から出たRCTで証明されており、その薬理機序も解明されているが、一般臨床医にとって煎じ薬を処方する機会はまずなく、その運用には漢方の専門的知識を有する。そこでこのリストに入れた。なお生薬は農産物または天然物であるためその品質保持が問題となるが、ここで引用した文献では各国薬局方とGCPに基づき医療用医薬品として認められた生薬を用いており、品質については一定程度担保されているものと考えられる。

### 引用文献

- [1] Bi M, Tong S, Zhang Z, et al: Changes in cerebral glucose metabolism in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a pilot study with the Chinese herbal medicine fuzhisan. *Neuroscience letters*, 2011;501(1): 35-40.
- [2] Maruyama M, Tomita N, Iwasaki K, et al: Benefits of combining donepezil plus traditional Japanese herbal medicine on cognition and brain perfusion in Alzheimer's disease: a 12-week observer-blind, donepezil monotherapy controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2006;54(5): 869-71.
- [3] Terasawa K, Shimada Y, Kita T, et al: Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine*, 1997;vol4(1) 15-22.
- [4] Suzuki T, Futami S, Igari Y, et al: A Chinese herbal medicine, choto-san, improves cognitive function and activities of daily living of patients with dementia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005;53(12): 2238-40.
- [5] Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al: A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *The Journal of clinical psychiatry*,

- 2005;66(2): 248-52.
- [6] Matsuda Y, Kishi T, Shibayama H, Iwata N : Yokukansan in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Human psychopharmacology*, 2013;28(1): 80-6.
  - [7] Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, et al: A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*, 2009;12(2): 191-9.
  - [8] Okahara K, Ishida Y, Hayashi Y, et al: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 2010;34(3): 532-6.
  - [9] Monji A, Takita M, Samejima T, et al: Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 2009;33(2): 308-11.
  - [10] Siddiqui FJ, Venketasubramanian N, Chan ES, Chen C : Efficacy and safety of MLC601 (NeuroAid), a traditional Chinese medicine, in poststroke recovery: a systematic review. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2013 ; 35 Suppl 1: 8-17.
  - [11] Chen CL, Young SH, Gan HH, et al: Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2013; 44(8) : 2093-100.
  - [12] Chen C, Venketasubramanian N, Gan R, et al : Danqi Piantang Jiaonang (DJ), a traditional Chinese medicine, in poststroke recovery. *Stroke; a journal of cerebral circulation*, 2009 ; 40(3): 859-63.
  - [13] Li LT, Wang SH, Ge HY, et al: The beneficial effects of the herbal medicine Free and Easy Wanderer Plus (FEWP) and fluoxetine on post-stroke depression. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*.2008;14(7): 841-6.
  - [14] Iwasaki K, Wang Q, Nakagawa T, et al : The traditional Chinese medicine banxia houpo tang improves swallowing reflex. *Phytomedicine*, 1999 May;6(2): 103-6.
  - [15] Iwasaki K, Cyong JC, Kitada S, et al: A traditional Chinese herbal medicine, banxia houpo tang, improves cough reflex of patients with aspiration pneumonia. *J Am Geriatr Soc*, 2002;Oct;50 (10): 1751-2.
  - [16] Iwasaki K, Kato S, Monma Y, et al: A pilot study of banxia houpu tang, a traditional Chinese medicine, for reducing pneumonia risk in older adults with dementia. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007; 55(12): 2035-40.
  - [17] Cheng C, Bian Z, Zhu L, et al : Efficacy of a Chinese herbal proprietary medicine (Hemp Seed Pill) for functional constipation. *The American journal of gastroenterology*, 2011;106(1): 120-9.
  - [18] Numata T, Takayama S, Tobita M, et al: Traditional Japanese Medicine Daikenchuto Improves Functional Constipation in Poststroke Patients. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2014;231258.
  - [19] Huang CH, Su YC, Li TC, et al: Treatment of constipation in long-term care with Chinese herbal formula: a randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 2011 ; 17(7): 639-46.
  - [20] Xing F, Tan Y, Yan GJ, et al : Effects of Chinese herbal cataplasm Xiaozhang Tie on cirrhotic ascites. *Journal of ethnopharmacology*, 2012;139(2): 343-9.
  - [21] Li S, Zhao J, Liu J, et al : Prospective randomized controlled study of a Chinese herbal medicine compound Tangzu Yuyang Ointment for chronic diabetic foot ulcers: a preliminary report. *Journal of ethnopharmacology*, 2011;133(2): 543-50.
  - [22] Zhu HM, Qin L, Garner P, et al: The first multicenter and randomized clinical trial of herbal Fufang for treatmentof postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 2012;23(4): 1317-27.
  - [23] Takahashi T, Endo S, Nakajima K, et al: Effect of rikkunshito, a chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World journal of surgery*, 2009;33(2): 296-302.
  - [24] Yoshikawa K, Shimada M, Wakabayashi G, et al: Effect of Daikenchuto, a traditional Japanese herbal medicine, after total gastrectomy for gastric cancer: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II trial. *J Am Coll Surg* 2015; 221: 571-8.
  - [25] Shinozuka N, Tatsumi K, Nakamura A, et al: The traditional herbal medicine Hochuekkito



- improves systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2007; 55(2): 313-4.
- [26] Tatsumi K, Shinozuka N, Nakayama K, et al: Hochuekkito improves systemic inflammation and nutritional status in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2009;57(1): 169-70.
- [27] Yamada H, Takuma N, Daimon T, Hara Y: Gargling with tea catechin extracts for the prevention of influenza infection in elderly nursing home residents: a prospective clinical study. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, N.Y.)*, 2006;12(7): 669-72.
- [28] Wang L, Zhang RM, Liu GY, et al: Chinese herbs in treatment of influenza: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiratory medicine*, 2010;104(9): 1362-9 (2010)
- [29] Duan ZP, Jia ZH, Zhang J, et al: Natural herbal medicine Lianhuaqingwen capsule anti-influenza A (H1N1) trial: a randomized, double blind, positive controlled clinical trial. *Chinese medical journal*, 2011;124(18): 2925-33.
- [30] Qin F, Huang X, Ren P: Chinese herbal medicine modified xiaoyao san for functional dyspepsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2009; 24(8): 1320-5.
- [31] Suzuki H, Matsuzaki J, Fukushima Y, et al: Randomized clinical trial: rikkunshito in the treatment of functional dyspepsia—a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterology & Motility*, July 2014;26(7) 950-961.
- [32] Wang G, Wang L, Xiong ZY, et al: Compound salvia pellet, a traditional Chinese medicine, for the treatment of chronic stable angina pectoris compared with nitrates: a meta-analysis. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*, 2006;12(1): SR1-7.
- [33] Steiner M, Khan AH, Holbert D, Lin RI: A double-blind crossover study in moderately hypercholesterolemic men that compared the effect of aged garlic extract and placebo administration on blood lipids. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1996;64(6): 866-70.
- [34] Munday JS, James KA, Fray LM, et al: Daily supplementation with aged garlic extract, but not raw garlic, protects low density lipoprotein against in vitro oxidation. *Atherosclerosis*, 1999;143(2): 399-404.
- [35] Tanaka S, Haruma K, Kunihiro M, et al: Effects of aged garlic extract (AGE) on colorectal adenomas: a double-blinded study. *Hiroshima journal of medical sciences*, 2004; 53(3-4): 39-45.
- [36] Budoff MJ, Takasu J, Flores FR, et al: Inhibiting progression of coronary calcification using Aged Garlic Extract in patients receiving statin therapy: a preliminary study. *Preventive medicine*, 2004; 39(5): 985-91.
- [37] Ried K, Frank OR, Stocks NP: Aged garlic extract lowers blood pressure in patients with treated but uncontrolled hypertension: a randomised controlled trial. *Maturitas*, 2010; 67(2): 144-50.
- [38] Xu DY, Shu J, Huang QY, et al: Evaluation of the lipid lowering ability, anti-inflammatory effects and clinical safety of intensive therapy with Zhibitai, a Chinese traditional medicine. *Atherosclerosis*, 2010; 211(1): 237-41.
- [39] Tong XL, Lian FM, Zhou Q, et al: Prospective multicenter clinical trial of Chinese herbal formula JZQG (Jiangzhuoqinggan) for hypertension. *American journal of Chinese medicine*, 2013; 41(1): 33-42.
- [40] 原敬二郎: 老人患者の精神障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について. *日本東洋医学雑誌 Kampo Medicine* 1984; 35: 49.
- [41] Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, et al: Open label trial to evaluate the efficacy and safety of Yokukansan, a traditional Asian medicine, in dementia with Lewy bodies. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(5): 936-8.
- [42] Seki T, Kamiya T, Furukawa K, et al: Nobiletin-rich Citrus reticulata peels, a kampo medicine for Alzheimer's disease: a case series. *Geriatr Gerontol Int* 2013; 13(1): 236-8.
- [43] Iwasaki K, Wang Q, Seki H, et al: The effects of the traditional chinese medicine, "Banxia Houpo Tang (Hange-Koboku To)" on the swallowing reflex in Parkinson's disease. *Phytomedicine* 2000; 7(4): 259-63.
- [44] Takayama S, Seki T, Watanabe M, et al: The herbal medicine Daikenchuto increases blood flow in the superior mesenteric artery. *Tohoku J Exp Med* 2009; 219(4): 319-30.
- [45] 独立行政法人医薬品医療機器総合機構「添付文書・漢方薬」. <http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>
- [46] 厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアル「偽アルドステロン症」. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1d01.pdf>