



2015年8月12日放送

## 頻用処方解説 酸棗仁湯

九州大学大学院 医学研究院 心身医学

(2017年より 国際医療福祉大学 心療内科学 教授) **岡 孝和**

### 処方名の由来・原典

本日は酸棗仁湯について解説いたします。酸棗仁湯は不眠に対して用いられる代表的な漢方薬で、酸棗仁、茯苓、川芎、知母、甘草の5つの生薬からなります。

処方の名前になっている酸棗仁は、『神農本草経』の中で上品（じょうほん）、つまり生命を養う目的で用いる薬、養命薬として収載されており、古来より安眠、鎮静薬として用いられてきました。

酸棗仁湯は、『金匱要略』血痺虚劳篇を原典とし、その中で「虚劳虚煩、眠るを得ざるは酸棗仁湯、之を主る。」、つまり心身が疲労して気が高ぶって眠れない人には、酸棗仁湯が適応である、と述べられています。

### 使用目標・現代医学の捉え方

現在はこの条文をもとに、酸棗仁湯の使用目標は体力の低下した人で、心身ともに疲弊して不眠を訴える場合、特に ①慢性疾患患者や高齢者で夜間目がさえて眠れない場合や、②精神不安、神経過敏を伴う場合とされています。

現代医学では、不眠症は入眠障害、中途覚醒、熟眠障害、早朝覚醒の4つに分類されます。そして、睡眠薬は作用時間の長さの違いから、超短時間作用型、短時間作用型、中時間作用型、長時間作用型の4つに分類され、入眠障害に対しては超短時間もしくは短時間作用型の睡眠薬が、中途覚醒や熟眠障害に対しては中時間、もしくは長時間作用型の睡眠薬を投与します。現在、睡眠薬として最も良く用いられているベンゾジアゼピン系睡眠薬はGABA<sub>A</sub>受容体に作用して、抑制性神経伝達物質であるGABAの働きを介して睡眠を導き

ます。近年、他にも、メラトニン受容体アゴニスト、オレキシン受容体アンタゴニストも用いられるようになってきました。

## 作用機序

それでは酸棗仁湯はどのようにして睡眠作用を発揮するのでしょうか。動物実験から、酸棗仁湯には GABA<sub>A</sub> 受容体を介した抗不安作用、ノンレム睡眠延長作用が存在することが報告されています。したがって酸棗仁湯の抗不安作用、睡眠作用はベンゾジアゼピン系抗不安薬ないし睡眠薬と一部機序が共通していると考えられます。ただし、酸棗仁湯のノンレム睡眠延長作用には GABA<sub>A</sub> 受容体を介した作用だけではなく、セロトニン神経系を介した作用も存在すること、また酸棗仁湯はストレス性不眠だけでなく、ストレス性の過眠にも抑制的に作用することから、単純に GABA<sub>A</sub> 受容体に作用して睡眠を誘導するだけではなく、ストレス性に生じる中枢機能を改善する作用があるのではないかとされています。

## 臨床研究

臨床研究では、現在、酸棗仁湯の不眠に及ぼす効果を調べたランダム化比較試験はありません。しかし、小林による詳細な症例集積研究があり、他の臨床報告を含めて検討しますと、睡眠障害に対する酸棗仁湯の特徴は、次のようにまとめられます。

- ① 入眠困難に対しては効果が低く、入眠導入剤以上の効果は期待できません。
- ② 一方、中途覚醒に対しては有効性が高く、投与 2 週後が効果判定の一応の目安になるようです。すでに睡眠薬を服用している患者では、酸棗仁湯は睡眠薬と併用することが望ましく、睡眠薬をやめて酸棗仁湯に変更しても、中途覚醒改善効果は期待しがたいようです。
- ③ 酸棗仁湯の中途覚醒改善効果は患者の虚実に関係なく、虚証であっても実証であっても、同程度に有効なようです。
- ④ 悪夢、寢言にも有効であることから、酸棗仁湯は睡眠の質を改善するのではないかと考えられます。
- ⑤ 高齢者の夜間譫妄や過眠に対しても有効であったという報告もあります。
- ⑥ 筒井（1986）によると、酸棗仁湯の効果はベンゾジアゼピン系睡眠薬と比較すると弱い軽症例に用いるべきで、その場合、中途覚醒だけではなく、寝付き、熟眠感、日中の気分も改善するとされています。また睡眠薬にみられる持ち越し効果が見られない点が大きな特徴です。

さて、酸棗仁湯の投与方法ですが、現代医学で用いられる睡眠薬とは異なっています。通常、睡眠薬は眠前投与します。しかし酸棗仁湯を含め、不眠に対して用いる漢方製剤は眠前に 1 包を投与することは少なく、むしろ夕食後、眠前と 1 包ずつ投与したり、他の漢方薬と同様、1 日 3 包を毎食前に投与したりします。ここで紹介した臨床研究はすべて 1 日 2 包ないし 3 包を投与しています。

## 処方鑑別

次に、他の漢方製剤との鑑別について述べます。不眠および不眠症に対して適応のある

医療用漢方製剤には、酸棗仁湯をはじめ 10 処方があります。大柴胡湯、柴胡桂枝乾姜湯、黄連解毒湯、半夏厚朴湯、抑肝散、帰脾湯、抑肝散加陳皮半夏、温経湯、加味帰脾湯です。それぞれ投与目標は異なりますが、基礎研究からは不眠症に用いられる漢方製剤の多くは、GABA<sub>A</sub>受容体を介した抗不安作用を発揮することが知られています。

入眠障害に対しては、のぼせ感、イライラを伴う実証の者であれば黄連解毒湯が、不安緊張感が強く、虚実中間証の者であれば抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が用いられます。健常人に抑肝散加陳皮半夏を 1 日 3 包 3 日間投与し、終夜睡眠ポリソムノグラフィー検査を行った研究によると、抑肝散加陳皮半夏は総睡眠時間を延長し、睡眠効率と stage 2 を増加させる傾向が、また睡眠潜時と stage3+4 を減少させる傾向があり、レム睡眠には影響を与えませんでした。この抑肝散加陳皮半夏の効果はベンゾジアゼピン系睡眠薬の効果に似ています。

抑うつ状態の患者で不眠、とくに熟眠障害を訴える場合には加味帰脾湯が、早朝覚醒を訴える高齢者では八味地黄丸が適応です。PTSD 患者の不眠・悪夢に対しては甘麦大棗湯が、逆に過眠に対しては補中益気湯や帰脾湯が用いられます。

#### 自験例：1 例目

27 歳、女性、会社員。直属の上司が代わり数ヵ月した頃から、不眠、耳鳴り、めまい、不安感、抑うつ気分、集中力低下を訴えるようになりました。漢方専門医による漢方治療を受けてきましたが、しだいに会社に行こうと考えるだけで具合が悪くなるようになり、私の外来に紹介がありました。

様々な精神・身体症状を訴えていましたが、適応障害レベルの病態と考え、自宅療養の必要性を説明し、休職中に職場の環境調整を行うこととしました。そして抗うつ薬を追加投与しましたが、不眠、特に入眠困難と熟眠障害が残りました。患者はなるべく漢方薬による治療を希望したため、酸棗仁湯を追加投与したところ、不眠は解消しました。このように適応障害レベルのストレス反応であれば酸棗仁湯は効果を発揮することが多いのですが、大うつ病患者の不眠に対しては、酸棗仁湯単独による睡眠改善効果は限定的です。

#### 自験例：2 例目

28 歳、女性。慢性疲労症候群のため自宅療養中の息者です。治療により動ける日は増えてきましたが、「疲れているのに神経が高ぶって眠れないことがある」と訴えたため、酸棗仁湯を 1 日 2 包、朝夕食前投与したところ、「眠くはなりませんが、気持ちが落ち着き、そわそわしなくなりました」とのことでした。そのため、この患者はその後、睡眠薬としてではなく、抗不安薬として服用を継続しています。慢性疲労症候群はしばしば睡眠障害を伴いますが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬によって倦怠感が増悪し、起き上がれなくなる患者もいます。そのような患者に対して、酸棗仁湯は有害事象がほとんどみられないため、安心して投与することができます。