

人參養榮湯 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

人參養榮湯の方剤薬理シリーズ^{1,2)}は、1997年に出版されているので、本稿ではそれ以降に出版された人參養榮湯の基礎薬理試験に関する論文と、方剤薬理シリーズでは紹介されていないそれ以前の論文を紹介する。なお、医療用人參養榮湯エキス(以下、NYTとする)製剤は、日本で市販されているものはすべて構成生薬が同じであるが、生薬から調製した場合、あるいは中国の生薬由来を使用したときには、NYTの構成生薬である白朮、人參、当歸の代わりに蒼朮、党參、唐當歸を使用することがあるので、そのみを特記することとした。

正常動物

Nakadaら³⁾は、正常マウス到人參養榮湯を投与したときのサイトカイン産生について検討した。BALB/c系またはC57BL/6系マウス到人參養榮湯エキス(生薬から調製、白朮の代わりに蒼朮を使用、ヒト常用量の約20倍量)を飲水として4週間連続経口投与した。屠殺後、脾臓を摘出し、脾臓細胞を抗CD3抗体とともに42時間培養したところ、C57BL/6系マウス由来脾臓細胞の培地中のインターロイキン(IL)-4濃度、BALB/c系マウス由来脾臓細胞の培地中のインターフェロン(IFN)- γ 濃度が、それぞれ対照群から調製した脾臓細胞と比較して、NYT投与群から調製した脾臓細胞において有意な高値を示した。人參養榮湯は、Th1/Th2バランスの異常を改善する作用をもつことが示唆された。

江頭ら^{4,5)}は、生体内における人參養榮湯の抗酸化作用について検討した。マウスにNYTを0.5%含む飼料(ヒト常用量の約5倍量)を用いて5週間飼育した。1週毎に採血し、白血球をホルボールエステル(PMA)で刺激したときの活性酸素産生能を評価したところ、5週すべての時点で、対照群と比較してNYT投与群で有意な低値を示した。一方、血漿をt-BuOOHで刺激したときに生じる過酸化脂質の濃度は、5週すべての時点で、対照群と比較してNYT投与群で有意な高値を示した。摘出した脳組織中の過酸化脂質の量は、対照群と比較してNYT投与群では2週目と4週目で有意な高値を示した。摘出した肝臓組織中の過酸化脂質の量も、対照群と比較してNYT投与群では5週すべての時点で有意な高値を示した。また、ラットにNYTをヒト常用量の約8倍量を投与し、その後、経時的に採血した血漿の1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH)に対する消去活性を評価したところ、NYT投与後2時間後から有意な活性

が認められ、10時間後がピークで、24時間後には投与前と同じ活性に戻った。人參養榮湯は*in vivo*において炎症時の活性酸素に対する消去活性をもつものの、長期投与すると脂質の過酸化反応を亢進させる可能性が示唆された。

免疫不全モデル

Chenら⁶⁾は、マウスに放射線照射したときの免疫不全に対する人參養榮湯の作用を検討した。Kunmingマウスに生薬から調製した人參養榮湯エキス(人參、当歸の代わりに、党參、唐當歸を使用)を日本のヒト常用量に換算して約20倍量を21日間連続経口投与し、投与開始7日後に2.5Gyの⁶⁰Coからの γ 線を照射した。その後の末梢血中の白血球数は、正常群と比べて γ 線照射のみを処理した対照群において有意な末梢血中白血球数の減少がみられたが、人參養榮湯エキス投与群では有意な回復がみられた。

自然発症自己免疫性疾患モデル

Nakaiら⁷⁾は自然発症自己免疫性疾患モデルマウスを用いて人參養榮湯の作用を検討した。MRL/lprマウスに対して、NYT(ヒト常用量の約7倍量)またはプレドニゾロンを、それぞれ単独または混合して、飲水投与しながら32週齢まで飼育すると、無処置群での生存率は20%であったが、NYT投与群では60%に、プレドニゾロンとの併用群では80%にそれぞれ有意に増加した。24週齢時のタンパク尿がみられたマウスの割合、20週齢時の血清中のTGF- β の濃度は、NYT投与群、NYTとプレドニゾロン併用群それぞれで有意な抑制が認められた。18週齢時に屠殺し、腎組織標本を作成、評価したところ、メサングウム細胞の増殖、動脈周囲への単核球浸潤において、NYT投与群、NYTとプレドニゾロン併用群それぞれで有意な抑制が認められた。人參養榮湯はループス腎炎において単独あるいはプレドニゾロンとの併用により、有用性を示すことが示唆された。

ウイルス接種モデル

Tanakaら⁸⁾は、マウスサイトメガロウイルス(MCMV)感染マウスに対する人參養榮湯の作用を検討した。マウスにMCMVを腹腔内投与することにより感染させ、その28日後に抗CD3抗体を腹腔内に投与した。NYT(ヒト常用量

の約7倍量)は、抗体投与当日および翌日の2回投与した。2回目の抗体投与の30時間後にマウスを屠殺、肺を摘出し、RNAを抽出して誘導型NO合成酵素(iNOS)mRNA発現量を評価したところ、MCMVと抗CD3抗体投与群では顕著に発現が亢進していたが、NYT投与群では有意な抑制がみられた。このときの血清中のNO代謝物濃度もNYT投与群では有意に減少していた。抗CD3抗体を投与してから7日目まで観察したところ、MCMVと抗CD3抗体を投与した群では全例のマウスが死亡したが、NYT投与群では生存率が57.1%と有意に改善した。しかし、NYT投与により肺組織中のMCMV量やIFN- γ 産生細胞数には影響を及ぼさなかった。人參養榮湯はMCMV肺炎に対して抗炎症作用を示した。

カンジダ感染モデル

安部ら⁹⁾は、人參養榮湯のカンジダ感染症に対する作用を検討した。マウスにシクロホスファミドを腹腔内投与し、同時にNYT(エキス原末か製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の約8または16倍、製剤なら約6または11倍量)の経口投与を開始、その後、1日1回4日間連続投与した。その後、*Candida albicans*生菌を尾静脈より接種し、その後の生存曲線を評価した。菌接種14日後の対照群での生存率は17%であったのに対して、NYT投与群では低用量、高用量投与群ともに50%で、有意な延命効果が認められた。人參養榮湯には感染防御作用があることが示唆された。

担がん動物

安富ら¹⁰⁾は、人參養榮湯の抗腫瘍効果を検討した。マウスにNYTを1.2%含む飼料(ヒト常用量の約11倍)で飼育し、7日目にLewis肺がん細胞株を右後肢に皮内投与して、その後もNYT投与を続けながら飼育した。生存率には対照群と比較して差は認められなかったが、腫瘍サイズは腫瘍移植の14日目、21日目においてNYT投与群で有意な抑制が認められた。腫瘍移植直後および移植後14日目のマウスから心臓採血し、ヘルパーT細胞の指標となるLyt-1およびLyt-2陽性細胞数を測定したところ、移植直前では対照群と比較してNYT投与群で両細胞とも有意に増加し、14日目ではLyt-1陽性細胞のみ有意な高値を示した。また脾臓細胞を調製し、ナチュラルキラー(NK)活性を測定したところ、移植直後、14日目ともに、NYT投与群において高値を示した。同様の実験で、腫瘍移植の7日目にシスプラチンを単回腹腔内投与したところ、シスプラチン単独群と比較して、NYT併用群では有意な生存率の延長が認められた。腫瘍サイズも腫瘍移植の14日目において、シスプラチン単独群と比較して、NYT併用群では有意な低値を示した。人參養榮湯はNK活性など細胞性免疫を活性化することにより、腫瘍増殖を抑制し、また抗がん剤の抗腫瘍効果を増強する作用があることが示唆された。

Matsuoら¹¹⁾は、人參養榮湯の腫瘍細胞転移抑制作用を検討した。NYT(ヒト常用量の0.3倍量)を7日間経口投与し

たマウスを麻酔下で開腹し、マウス結腸がんcolon26-L5細胞株を門脈内に、あるいは尾静脈内に移入し、その14日後に屠殺した。がん細胞の門脈内移入により形成される肝転移は、NYT投与群では対照群と比較して有意な差が認められなかったのに対して、尾静脈内移入により形成された肺転移では対照群と比較して有意な抑制が認められた。

また曾ら¹²⁾は、マウスの右前肢にヒト胃がんSGC-7901細胞株を皮内に接種し、その翌日から生薬から調製した人參養榮湯エキス(中国の処方、当帰の代わりに唐当帰、桂皮の代わりに桂心を使用、ヒト常用量の約15倍量)を1日1回経口投与しながら、またフルオロウラシルも1週間に1回腹腔内投与しながら、28日間飼育した。その後採血したところ、フルオロウラシルのみ投与した群では、赤血球数、白血球数、骨髄有核細胞数、血小板数、ヘモグロビン濃度、いずれも腫瘍接種群と比較して有意な高値を示したが、人參養榮湯エキス併用群では、いずれの検査値もさらに有意な高値を示した。以上のことから、人參養榮湯にはがん細胞の転移に対しても抑制作用をもつことが示唆された。

Takakuら¹³⁾は、がんワクチンに対する人參養榮湯の亢進作用を検討した。マウスに、大腸がんCT26細胞株を放射線処理した死細胞(がんワクチン)を皮内投与し、その後NYTを1%含む飼料(ヒト常用量の約10倍量)で4週間飼育した。がんワクチン接種3週間後に、CT26生細胞を皮内に移入した。CT26生細胞を移入した無処置マウスでは、がんのサイズが経日的に増加していったが、がんワクチンを3週間前に接種したマウスではがんのサイズは有意に減少し、それはNYTの併用によりさらに有意に減少した。生存率カーブについても、無処置マウスでの生存率に対して、がんワクチン接種、NYTの併用、それぞれで有意な改善が認められた。同モデルにおいて、生がん細胞移入の1、2日前、4、7、10日後に抗CD8抗体を腹腔内投与したとき、がんワクチンおよびNYT併用の生存率に対する効果は有意に阻害され、無処置群と同等となった。人參養榮湯はCD8陽性T細胞を介してがんワクチンによる免疫力増大作用を亢進させることが示唆された。

奥山ら¹⁴⁾は、人參養榮湯の発がんプロモーション抑制作用を検討した。マウスの背部に発がんイニシエーターとして、7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセンを塗布し、その1週間後から発がんプロモーターとしてホルボールエステルを週2回、18週間連続塗布した。生薬から調製した人參養榮湯エキス(桂皮の代わりに桂枝を使用、ヒト常用量の約1倍量)を最初のプロモーター塗布したときから飲水として自由摂取させながら飼育した。その結果、対照群と比較して皮膚の平均腫瘍数は、人參養榮湯エキス投与群において有意な低値を示した。次に、マウス背部にイニシエーターとして4-ニトロキノリン-1-オキシドを皮下注射し、その4週間後にプロモーターとしてグリセリンと人參養榮湯エキスを同用量で飲水として摂取させながら25週間飼育した。その後、肺を摘出して肺に発生した腫瘍数を計測したところ、人參養榮湯エキス投与群において有意な低値が認められた。人參養榮湯には発がんプロモーション抑制作用があることが示唆された。

記憶障害モデル

Egashiraら¹⁵⁾は、スコポラミンで誘導したマウスの記憶障害に対する人參養榮湯の作用を検討した。ステップスルー型受動回避試験装置で24時間の訓練を施したマウスに、NYT(ヒト常用量の約1、2.5、8倍量)を経口投与、その45分後にスコポラミンを腹腔内投与し、15分後に行動を評価したところ、スコポラミンのみを投与した対照群では有意に反応潜時が低下していたが、NYT高用量投与群で有意な回復が認められた。NYTを単回経口投与し、その50分後にムスカリン性作動薬であるオキソトレモリンを腹腔内投与し、その30分後からの振戦を測定したところ、NYTは用量依存的にオキソトレモリンによる振戦

スコアをさらに誘発し、高用量投与群で有意な誘発の増強が認められた。その作用はスコポラミンをオキソトレモリンと同時に投与することにより有意に減少した。スコポラミン投与による反応潜時の低下は、人參養榮湯構成生薬の1つであるオンジの熱水エキス(NYT配合量に換算してヒト常用量の約1、2.5、8倍量)により用量依存的に回復し、高用量投与群で有意差が認められた。オンジエキスは用量依存的にオキソトレモリンによる振戦スコアをさらに誘発し、高用量投与群で有意な誘発の増強が認められた一方で、その作用はスコポラミンをオキソトレモリンと同時に投与することにより有意に減少した。人參養榮湯はコリン作動神経系を亢進することにより認知症の症状を改善することが示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物	Nakadaら ³⁾	BALB/c、C57BL/6マウス(♂) (6~7週齢、n=5)	生薬から調整したエキス(蒼朮) ヒト常用量の20倍量 飲水投与(4週間)	脾臓細胞中IL-4、IFN- γ (↑)
	江頭ら ^{4、5)}	ddYマウス(♂) (7週齢、n=5)	NYT 0.5%混餌投与 (5週間)	活性酸素産生能(↓) 血漿、脳・肝組織中過酸化脂質(↑)
		Wistarラット(♂) (250~300g、n=4)	NYT 1.0g/kg 単回経口投与	DPPH消去活性(↑)
免疫不全モデル	Chenら ⁶⁾	Kunmingマウス(♂♀) (18~20g、n=10)	生薬から調整したエキス(党参、唐当帰) 10.5g/kg/日 経口投与(21日間)	末梢白血球数(↑)
自然発症自己免疫性疾患モデル	Nakaiら ⁷⁾	MRL/lprマウス(♀) (8週齢、n=17~18)	NYT 1.0g/kg/日 飲水投与(24週間)	生存率(↑) 蛋白尿、血清TGF- β (↓)
ウイルス接種モデル	Tanakaら ⁸⁾	BALB/cマウス(♀) (5~6週齢、n=6~7)	NYT 1.0g/kg/日 経口投与(2日間)	肺組織中iNOS-mRNA、血清NO代謝物(↓) 生存率(↑)
カンジダ感染モデル	安部ら ⁹⁾	ICRマウス(♀) (4週齢、n=12)	原末or製剤 1.0、2.0g/kg/日 経口投与(4日間)	生存率(↑)
担がん動物	安富ら ¹⁰⁾	C57BL/6マウス(♂) (5週齢、n=7、20)	NYT 1.2%混餌投与 (21日間)	生存率(↑) 腫瘍サイズ(↓) シスプラチンと併用で抗腫瘍効果(↑)
	Matsuoら ¹¹⁾	BALB/cマウス(♀) (6週齢、n=7)	NYT 40mg/日 経口投与(7日間)	肺転移(↓) 肝転移には効果なし
	曾ら ¹²⁾	BALB/cマウス(♀) (8週齢、n=12)	生薬から調整したエキス (中国処方：唐当帰、桂心) 9.0g/kg/日 経口投与(28日間)	赤血球数、白血球数、骨髄有核細胞数、血小板数、 ヘモグロビン濃度(↑)
	Takakuら ¹³⁾	BALB/cマウス(♀) (>6週齢・16~21g、n=5~8、34)	NYT 1.0%混餌投与 (4週間)	がんワクチンによる免疫力増大作用(↑) 抗CD8抗体投与により無効化
	奥山ら ¹⁴⁾	CD-1マウス(♀)、ddYマウス(♂) (6週齢、n=15)	生薬から調整したエキス(桂枝) 160mg/kg/日 飲水投与(18、25週間)	皮膚および肺の腫瘍数(↓)
記憶障害モデル	Egashiraら ¹⁵⁾	ddYマウス(♂) (5週齢、n=8~14)	NYT 1.0g/kg、 オンジエキス 100mg/kg 単回経口投与	反応潜時(↑) 振戦スコア(↑)スコポラミンで消失

【参考文献】

- 1) 丁 宗鑑: 方劑薬理シリーズ 人參養榮湯(1). 漢方医学 21: 214-218, 1997
- 2) 丁 宗鑑: 方劑薬理シリーズ 人參養榮湯(2). 漢方医学 21: 243-247, 1997
- 3) Nakada T, et al.: Effect of ninjin-yoei-to on Th1/Th2 type cytokine production in different mouse strains. Am J Chin Med 30: 215-223, 2002
- 4) 江頭 亨 ほか: 人參養榮湯に関する薬理学的基礎研究(第二報) 人參養榮湯長期投与による生体内フリーラジカルおよび過酸化脂質の動態. 和漢医薬学雑誌 16: 116-122, 1999
- 5) Egashira T, et al.: Changes of materials that scavenge 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radicals in plasma by per-oral administration of Kampo medicine, Ninjin-yoei-to in rats. J Pharm Pharmacol 55: 367-371, 2003
- 6) Chen YZ, et al.: Protective effect of Renshen Yangrong Decoction (人參養榮湯) on bone marrow against radiation injury in mouse. Chin J Integr Med 17: 453-458, 2011
- 7) Nakai S, et al.: Combined treatments with Ninjin-yoei-to (Ren-shen-yang-rong-tang) plus a suboptimal dose of prednisolone on autoimmune nephritis in MRL/lpr mice. Int J Immunopharmacol 20: 275-284, 1998
- 8) Tanaka K, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: Ninjin'yoei-to) on nitric oxide-mediated lung injury in a mouse infected with murine cytomegalovirus. Int Immunopharmacol 6: 678-685, 2006
- 9) 安部 茂 ほか: 各種漢方補剤の経口投与によるCandida感染マウスの延命効果. 日真菌会誌 41: 115-119, 2000
- 10) 安富文典 ほか: 人參養榮湯の抗腫瘍効果及びその作用機序の検討. 東医大誌 55: 616-623, 1997
- 11) Matsuo M, et al.: Organ selectivity of Juzen-taiho-to and Ninjin-yoei-to in the expression of anti-metastatic efficacy. J Trad Med 19: 93-97, 2002
- 12) 曾 效 ほか: 人參養榮湯対人胃癌裸小鼠化療后血常規的影響. 湖南中医杂志 29: 126-128, 2013
- 13) Takaku S, et al.: Japanese Kampo medicine ninjin'yoei-to synergistically enhances tumor vaccine effects mediated by CD8+ T cells. Oncol Lett 13: 3471-3478, 2017
- 14) 奥山 徹 ほか: 伝統薬物による化学発がん予防に関する研究(XIV) 漢方方劑の発がんプロモーション抑制作用. 和漢医薬学雑誌 13: 274-279, 1996
- 15) Egashira N, et al.: Ninjin-yoei-to (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang) and Polygalae radix improves scopolamine-induced impairment of passive avoidance response in mice. Phytomed 10: 467-473, 2003