

phil 漢方

No.
69

人参養栄湯特集号

第22回 日本心療内科学会総会・学術大会
スポンサードセミナー記録集

講演 1

食欲不振・フレイルのメカニズムと漢方の効果

講演 2

骨格筋量減少に対する人参養栄湯の影響

講演 3

人参養栄湯のマウス生存率への影響

講演 4

高齢者・虚弱者の“こころ”と“からだ”に効く漢方

講演 5

高齢者のフレイルに対する人参養栄湯の効果

- | フレイルに対する人参養栄湯の臨床検討
- | フレイルと人参養栄湯
- | アルツハイマー病における
人参養栄湯の臨床効果と作用機序
- | 多発性骨髄腫に対する人参養栄湯の
免疫治療学的効果
- | 人参養栄湯の造血系に対する作用
- | 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する
人参養栄湯の有用性の検討
- | インターフェロン投与中の貧血に対する
人参養栄湯の効果
- | 人参養栄湯 (太平惠民和劑局方)

人參養榮湯特集号

第22回 日本心療内科学会総会・学術大会 スポンサードセミナー記録集

座長：鹿児島大学大学院 歯医学総合研究科 心身内科学分野 教授 乾 明夫

講演 1

食欲不振・フレイルのメカニズムと漢方の効果

自治医科大学医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授 矢田 俊彦

講演 2

骨格筋量減少に対する人參養榮湯の影響

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授 大澤 匡弘

講演 3

人參養榮湯のマウス生存率への影響

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長 高橋 隆二

講演 4

高齢者・虚弱者の“こころ”と“からだ”に効く漢方

熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長 加島 雅之

講演 5

高齢者のフレイルに対する人參養榮湯の効果

鹿児島大学大学院 歯医学総合研究科 心身内科学分野 森永 明倫

漢方臨床レポート フレイルに対する人參養榮湯の臨床検討

医療法人 向坂医院 向坂 直哉

TOPICS フレイルと人參養榮湯

鹿児島大学大学院 歯医学総合研究科 心身内科学分野 鹿児島大学病院漢方診療センター 乾 明夫

TOPICS アルツハイマー病における人參養榮湯の臨床効果と作用機序

くどうちあき脳神経外科クリニック 工藤 千秋

TOPICS 多発性骨髄腫に対する人參養榮湯の免疫治療学的効果

関西医科大学 内科学第一講座 野村 昌作

薬理レポート 人參養榮湯の造血系に対する作用

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 川喜多 卓也、野本 亀久雄

漢方臨床レポート 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する 人參養榮湯の有用性の検討

天神介護老人保健施設/天神老健デイケアセンター 林 天明

私の一処方 インターフェロン投与中の貧血に対する人參養榮湯の効果

医療法人 岩本内科医院 岩本 昭三

処方紹介・臨床のポイント 人參養榮湯(太平惠民和劑局方)

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪

第22回

日本心療内科学会総会・学術大会

The 22nd Annual Meeting of Japanese Society of Psychosomatic Internal Medicine

スポンサーセミナー

日時：2017年11月11日(土) 13:45～15:25

会場：城山観光ホテル A会場(エメラルドホール)

フレイルに対する人参養栄湯 ～臨床成績と作用機序～

座長

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野
教授 乾 明夫先生



わが国は、世界に先駆けて超高齢社会に到達したが、一方で“平均寿命”と“健康寿命”の差は男性で約9年、女性で約12年といわれている。このような状況において、予防医学の立場から注目されているのがサルコペニアを基礎としたフレイル (frailty) であり、フレイルの予防・治療による健康寿命の延長は、わが国の医療において喫緊の課題である。

フレイルは漢方薬、特に補剤のよい適応である。多成分系を特徴とする漢方薬は多様な身体疾患や食欲不振・不安・抑うつ・認知など心身両面の異常を示すフレイルの治療において、その威力を発揮するものと期待される。

漢方薬の中でも“最強の補剤”と称される人参養栄湯は、古来より広く慢性消耗性疾患に臨床応用されており、フレイルに対する予防・治療効果も期待されている。そこでわれわれは、人参養栄湯のフレイルに対する可能性について大学間横断プロジェクトとして、2016年11月に『フレイル漢方薬理研究会』を発足し、現在、基礎・臨床の両面から検討を進めている。

本セミナーでは、人参養栄湯のフレイルに対する臨床成績と作用機序について、最新の知見を紹介し、ご参加の諸先生と討論したいと考えている。

共催：第22回日本心療内科学会総会・学術大会
クラシエ薬品株式会社

食欲不振・フレイルのメカニズムと漢方の効果



自治医科大学医学部 生理学講座 統合生理学部門
教授 矢田 俊彦先生

はじめに

われわれは、一見複雑なフレイル病態の最上流に“食欲不振”があるとの視点に立ち、フレイルの有効な予防・治療法の一つに人参養栄湯があると考えている。

食欲のメカニズム

食欲不振/摂食低下によるアミノ酸・グルコースの不足はインスリン不足をきたし、さらにインスリンとアミノ酸の不足は筋萎縮(サルコペニア)・身体的フレイルを招く。また、グルコース・インスリン不足に加え、微量栄養素の不足は脳機能低下(うつ、認知症)・精神的フレイルを招くと考えられる。

食欲は、視床下部弓状核に存在するNPY/AgRPニューロンを活性化することで作り出されることが明らかにされている¹⁾。そして、NPY/AgRPニューロンを刺激する唯一の末梢ホルモンは胃で産生されるグレリンであり、われわれはグレリンがNPY/AgRPニューロンを活性化することで摂食を惹起することを明らかにしている²⁾。

人参養栄湯が摂食に及ぼす効果

われわれは、人参養栄湯がグレリン応答NPY/AgRPニューロンの一部を強力に活性化して摂食を亢進すること、さらにグレリン非応答性の弓状核ニューロンを活性化し、その中にNPY/AgRPニューロンが存在することを確認した(図1)。その意義として、高齢者ではグレリン抵抗性が起こり、食欲不振の原因になることが指摘されていることから、人参養栄湯の食欲不振の改善につながる作用であると考えられる。

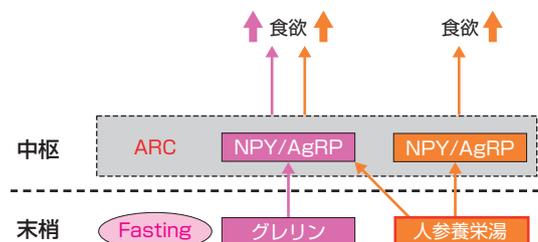
人参養栄湯がNPY/AgRPニューロンを活性化するメカニズムについて検討したところ、人参養栄湯の反応にはNPY/AgRPニューロンに細胞外のCa²⁺が流入することが重要であることを確認した。さらに、グレリン応答NPY/

AgRPニューロンでは電位依存性L型Ca²⁺チャンネル拮抗薬(Nitrendipine)の存在下でもCa²⁺濃度は上昇したが、グレリン非応答性のNPY/AgRPニューロンはNitrendipineの存在下で反応が抑制されたことから、グレリン応答性と非応答性のNPY/AgRPニューロンでは異なるCa²⁺チャンネルタイプが作動しているものと推察された。

まとめ

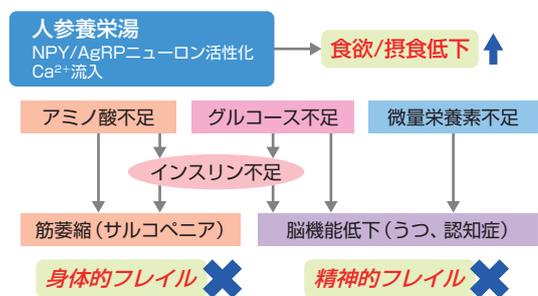
人参養栄湯はNPY/AgRPニューロンを活性化して食欲を亢進し、摂食量を増加させることで身体的フレイル・精神的フレイルの改善に結びつくと考えられる(図2)。

図1 人参養栄湯が摂食に及ぼす効果



矢田俊彦先生 提供

図2 フレイルに対する人参養栄湯の可能性



矢田俊彦先生 提供

【参考文献】

- 1) Aponte Y, et al.: Nat Neurosci 14: 351-355, 2011
- 2) Kohno D, et al.: Diabetes 52: 948-956, 2003

骨格筋量減少に対する 人参養栄湯の影響



名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野
准教授 大澤 匡弘先生

はじめに

われわれは、筋萎縮を早期に評価できるがん悪液質モデル (C57BL/6J mouseにB16BF6 melanomaを接種) を作製し¹⁾、腓腹筋における細胞内伝達系の変化と人参養栄湯の効果について検討を進めている。

がん悪液質モデルにおける人参養栄湯の効果

がん悪液質モデルでは、体重及び骨格筋(腓腹筋)量の著しい低下が確認された(図1)。さらに、腓腹筋におけるインスリンシグナルやそれに影響を与える分子の発現について解析した結果から、がん悪液質モデルではタンパク分解系のシグナルは影響を受けないが、タンパク合成系のシグナルの減弱により相対的にタンパク分解が進行し、骨格筋の萎縮をきたすことが示唆された。また、近年では脂肪組織の変化も考慮する必要があることが指摘されている²⁾。

そこで、がん悪液質モデルに人参養栄湯(1.0g/kg, p.o.)を投与し、2週間後に腓腹筋と脂肪組織を採取したところ、骨格筋量に変化はなかったが、低下した白色脂肪組織細胞量は人参養栄湯の投与で有意に改善した。

インスリンシグナルについては、AktおよびAktの下流に存在するGSK3βは有意な影響は受けなかったが、STAT3のリン酸化活性と、STAT3で転写促進されるSOCS3の発現は人参養栄湯の投与で抑制された。さらに人参養栄湯は、AMPキナーゼ、m-TORシグナルの下流にある4E-BP1のリン酸化の低下を抑制したことから、人参養栄湯によるタンパク分解系の抑制が示唆された。また、ミオシン重鎖の発現も人参養栄湯の投与により完全に回復した。

がん悪液質モデルではどのようなアミノ酸が変化しているかを検討するために、腓腹筋のメタボローム解析を行ったところ、GlutathioneやAspartic Acid、Carnosine、β-Alanineなどが減少していた。また、がん悪液質の進行は、PPARγアゴニストにより緩徐になることが示されていることから³⁾、人参養栄湯の構成生薬・成分にPPARγ

活性を調節するものがあるかどうかをLuciferase Assayにて検討したところ、いくつかの生薬にPPARγの活性化作用を有する可能性が示唆された。

まとめ

人参養栄湯は、がんや高齢者でみられる日常活動性の低下を改善する可能性が示唆されていることから(図2)、さらなる検討を進める予定である。

図1 がん悪液質モデルマウスの体重と骨格筋量の変化

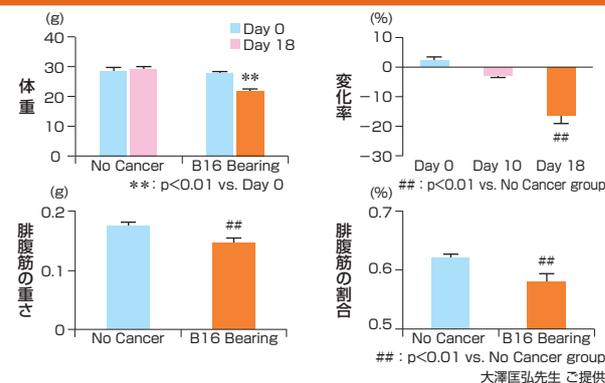
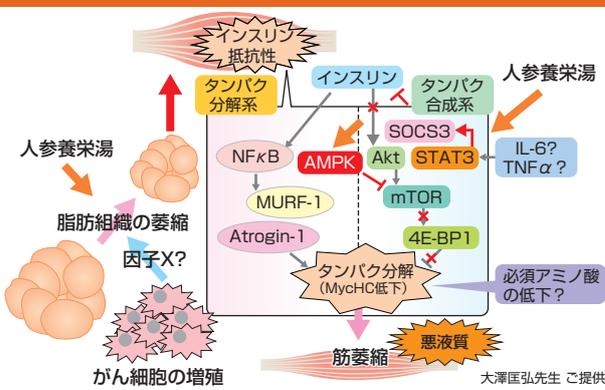


図2 想定される人参養栄湯のメカニズム



【参考文献】

- 1) Das SK, et al.: Science 333: 233-238, 2011
- 2) Fearon KC.: N Engl J Med 365: 565-567, 2011
- 3) Asp ML, et al.: Int J Cancer 126: 756-763, 2010

人參養榮湯の マウス生存率への影響



クラシエ製薬株式会社 漢方研究所
所長 高橋 隆二先生

はじめに

フレイルは、加齢に伴う様々な臓器機能の変化や恒常性・予備能力の低下によって健康障害に対する脆弱性が増加した状態であり、「健康」と「介護」の中間に位置づけられる。「介護」から「健康」に戻ることは困難であることから、フレイルへの介入が重要となる。

われわれは、フレイルに対する人參養榮湯の効果について、“加齢に伴う”に注目し、人參養榮湯のマウス生存率および老化表現型に及ぼす影響を、ヒト早発性老化症候群モデル(Klotho/Jcl; 以下、Klothoマウス)を用いて検討した。

Klothoマウスによる検討の結果

われわれはKlothoマウス(4週齢)を用い、対照群(未治療群)と人參養榮湯混餌投与群(1%、3%、5%)で検討した。

生存率 未治療群の生存期間は46.13日であったが、人參養榮湯3%群(59.25日)、5%群(55.25日)では生存期間が有意に延長した。

摂餌量・体重 いずれも未治療群で減少したが、人參養榮湯は減少を軽減した。

腎臓・肝臓・肺の重量 未治療群と人參養榮湯群に差はなかった。

胸腺・脾臓・精巣・心臓の重量 胸腺・脾臓・精巣は未治療群で萎縮したが、人參養榮湯は萎縮を軽減した。心臓は未治療群で肥大したが、人參養榮湯は肥大を軽減した。また、未治療群で有意に低下した血漿FSH濃度は人參養榮湯投与で改善した。

白血球 単球、T細胞、B細胞、NK細胞は人參養榮湯投与で有意に増加した。また、未治療群ではリンパ球/白血球が低下したが、人參養榮湯投与群では野生型に近い構成比率であった。

筋肉量(腓腹筋・ヒラメ筋) 腓腹筋、ヒラメ筋ともに未治療群では萎縮したが、人參養榮湯の投与で萎縮は有意に軽

減した。さらに、筋タンパク質の合成と分解がどのように関与しているかを調べたところ、合成系ではp70S6Kに有意差はなかったが4E-BP1は人參養榮湯の投与によって有意な増強が認められた。分解系では、Atrogin-1とMuRF-1の抑制を確認した(図1)。

まとめ

Klothoマウスを用いることで、全生存期間を延長することができ、さらに図2に示す種々のデータが得られた。今後、さらにKlothoマウスを用いて検討を進める予定である。

図1 筋タンパク質合成と分解 人參養榮湯の作用

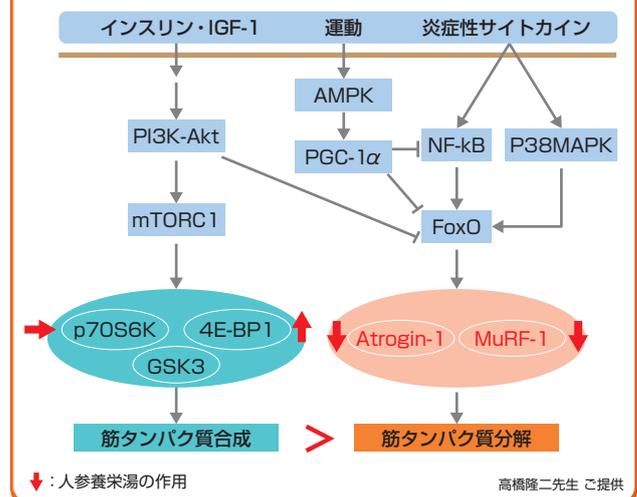


図2 Klothoマウスによる検討の結果

Klothoマウスを用いた人參養榮湯エキス混餌投与試験において

- 全生存期間延長
- 摂餌量および体重の減少を軽減
- 精巣、胸腺、脾臓、筋肉(腓腹筋およびヒラメ筋)の萎縮を軽減
- 心肥大を軽減
- 腎臓、肝臓、肺の有意な変化なし
- 血漿中FSHの濃度低下を軽減
- リンパ球(NK細胞、T細胞、B細胞)、単球の低下を軽減
- 白血球中のリンパ球、単球の割合を維持
- 筋タンパク質合成優位

高橋隆二先生 ご提供

高齢者・虚弱者の “こころ”と“からだ”に効く漢方



熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科
副部長 加島 雅之先生

はじめに

人參養榮湯は、vital energyである“気”と栄養である“血”を補う処方(気血双補剤)であり、疾病や加齢により消耗して栄養状態が悪化し、生体活動が衰えている状態を補充する効果を有している。本講演では、人參養榮湯の特徴と臨床応用について解説する。

気血双補剤の基本と十全大補湯との違い

漢方では、人体は気(生体のエネルギー)、血(血液)および津液(血以外の体液)で構成されていると考えられている。気の不足(気虚)はエネルギーの不足、活動性の低下、冷えなどの症状を呈し、血の不足(血虚)は栄養状態の悪化や皮膚・体毛などの艶が悪くなる、などの症状を呈する。

さらに、気と血の両方が不足した状態が「気血両虚」である。気血両虚は老化の進行としてとらえられることができ、「腎虚」にもつながることからフレイルをはじめとする老年症候群と類似のコンセプトとして認識される。

気血両虚の治療には、気と血の両方を補う気血双補剤が用いられる。気血双補の代表的な処方に人參養榮湯や十全大補湯がある。人參養榮湯は古くから消耗性の病態に幅広く用いられる処方であることが歴史的にも指摘されている。十全大補湯との違いは、十全大補湯に配合される川芎が除かれ、五味子・遠志・陳皮が加味されていることである。そのため、意識の中枢に相当する“心”と呼吸器に相当する“肺”に対して、より効果を発揮する組成となっていることから、心肺機能の強化とともに意欲の改善や抗不安作用などの効果も期待できる(図1)。

補気剤の代表処方である六君子湯や補中益気湯は、消化吸収機能を高めることで体重減少にも効果があるが、それだけでは効果不十分の場合には人參養榮湯を用いる。また人參養榮湯は、消化器症状の出現で十全大補湯の継続服用が困難な場合や、意欲の低下や睡眠障害などの精神症状が合併している場合に推奨できる処方である。

症例 - COPD(73歳、男性) -

耳管開放症の診断にて耳鼻咽喉科から加味帰脾湯を処方され、耳症状は改善していたが、倦怠感、意欲の低下、体重減少が改善しなかったため、人參養榮湯に切り替えた症例である。人參養榮湯の服用開始1ヵ月後には意欲の改善がみられ、体重は増加し、倦怠感も改善した(図2)。

まとめ

人參養榮湯は、フレイルの予防・治療に有用な漢方薬であると考えられる。

図1 人參養榮湯の処方構成

【組成】	人參 3	黄耆 1.5
	白朮 4	茯苓 4
	陳皮 2	地黄 4
	当歸 4	芍薬 2
	遠志 2	五味子 1
	桂皮 2.5	甘草 1

【症状】	息切れ、倦怠感、 羸瘦、肌艶がない、 不安、咳嗽、冷え、 脈細無力
【効能】	気血双補・安神・ 止咳
【病態】	気血両虚・心神不寧・ 肺虚咳嗽

加島雅之先生 ご提供

図2 症例 73歳男性

主訴 倦怠感、抑うつ気分、体重減少
現病歴 耳鳴り、聞こえにくさで当院耳鼻科受診、耳管開放症の診断を受けた。体重減少(4kg/3ヵ月)もあり加味帰脾湯が処方され、耳鳴りなどは改善したが、倦怠感、意欲の低下、体重の改善は認められなかった。

既往歴 COPD 耳管開放症 閉塞性動脈硬化症

現症 身長 173cm、体重 52.6kg (BMI 17.57)、1秒率 64%、簡易抑うつ尺度(QIDS-J): 13 (中等度)

経過 人參養榮湯に変更
1ヵ月後に
 ● 意欲の改善 QIDS-J: 1
 ● 体重増加 1.5kg
 ● 倦怠感の改善

加島雅之先生 ご提供

高齢者のフレイルに対する 人参養栄湯の効果

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野
森永 明倫先生



はじめに

高齢者のフレイルに対する人参養栄湯の効果をテーマに、現在実施中の臨床研究の概要と、特定使用成績調査の結果について紹介する。

実施中の臨床試験について

当科では、高齢者のフレイルに対する人参養栄湯の有効性を心身両面から評価することを目的とした臨床研究を実施中である。

対象は65歳以上90歳未満の独歩可能で、われわれが策定した基準を満たすフレイル患者(目標60例)であり、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日を3~6か月間投与している。主要評価項目は、歩数、活動量計による身体活動量であり、副次評価項目は、基本チェックリスト(厚生労働省)、MMSE-J、GHQ28などとしている(図1)。

本研究は2021年3月末までを目途に検討を進めており、今後、結果がまとまり次第、報告する予定である。

人参養栄湯の特定使用成績調査の結果について¹⁾

調査の概要 対象は、クラシエ人参養栄湯エキス細粒の効能・効果(病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血)に該当する症状を少なくとも1つ以上有する65歳以上の独歩可能な外来患者954例である。

安全性 安全性解析対象症例808例中、本剤との因果関係が否定できない有害事象(副作用)は25例31件であり、副作用発現症例率は3.09%であった(図2)。主な副作用は、悪心5件、腹部不快感4件、下痢3件、便秘2件など胃腸障害が多かった。重篤な副作用に胆嚢炎(1例)を認めしたが、本剤との因果関係は不明であった。

有効性 疲労倦怠(VAS)、食欲不振(VAS)の有意味な改善が認められた。病後の体力低下、ねあせ、手足の冷え、貧血の重症度(主治医による4段階評価)も有意味な改善が認め

られた。基本チェックリストでは、全体(質問1~20)、運動機能(質問6~10)、口腔機能(13~15)、こころ(質問21~25)で有意な改善が認められた。

患者満足度は、「十分満足」が23.6%、「満足」が50.5%であり、有効性については、有効性解析対象症例537例において「有効」が40.8%、「やや有効」が49.7%であった(図2)。

まとめ

人参養栄湯は疲労倦怠、食欲不振、病後の体力低下、ねあせ、手足の冷え、貧血に安全かつ有効な薬剤である。人参養栄湯は、高齢者のフレイルに有効な薬剤として期待できると考えている。

図1 臨床試験の概要

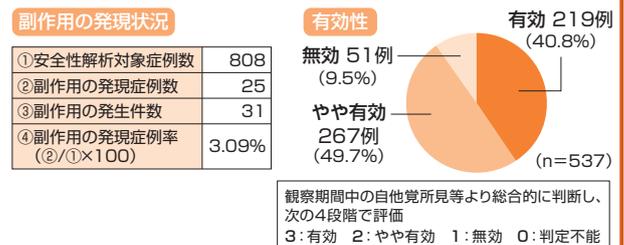
試験デザイン	オープンランダム(人参養栄湯投与群のみの単群試験)
対象	1) 65歳以上90歳未満の患者 2) 独歩可能な患者 3) フレイルの基準を満たす患者*
薬剤	クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g(2~3回に分割)を3~6か月間服用する(患者の希望により期間が異なる)。
評価項目	主要評価項目: 歩数、身体活動量(活動量計を用いる) 副次評価項目: 厚生労働省 基本チェックリスト、MMSE-J、GHQ28、血液学的検査、生化学的検査、本人・家族による効果判定(4段階)、など

※ フレイルの基準

- ① 体重減少(2年間で5%以上) ② 易疲労感
③ 身体活動性低下(1日平均歩数 男性5,700歩以下、女性4,700歩以下)
④ 歩行速度低下 ⑤ 握力低下(男性26kg未満、女性17kg未満)
以上、5つのうち3つ以上を満たす場合、フレイルとする。

森永明倫先生 提供

図2 特定使用成績調査結果(抜粋)



【参考文献】

- 1) 鈴木伸一 ほか: 医学と薬学 74: 1285-1297, 2017

フレイルに対する人參養栄湯の臨床検討

医療法人 向坂医院 (大阪府) 向坂 直哉

高齢者の虚弱(フレイル)は低栄養との関連が強く、超高齢化社会においては栄養の重要性が高まっている。気血両虚の状態であるフレイル症例に対し、気血双補剤である人參養栄湯の投与により速やかにフレイルから脱却しえた例を複数経験した。これらの経験に基づき、フレイルに対する人參養栄湯の効果について多症例での検討を行ったため報告する。

Keywords 人參養栄湯、フレイル、サルコペニア

はじめに

わが国では急速に高齢化が進んでおり、超高齢化社会において「低栄養」、「栄養欠乏」が問題視され、栄養の重要性が高まっている。高齢者の虚弱は低栄養との関連が強く、筋肉量の減少をあらわすサルコペニアの状態を引き起こしやすい¹⁾。このような課題に対し、厚生労働省が2018年度からの「フレイル」対策の全国展開を発表した²⁾。フレイルの診断基準の策定は未定(2017年5月現在)であるが、基本的な考え方は、Friedら³⁾によって示されたCHS index(図1)に準じると考えられる。

フレイルと診断し、指導や治療をしていく立場にある者は、フレイルと健常状態は双方向に移行しうるものであることを理解し、フレイルを早期に察知し、必要に応じて適切な介入をしていくべきである。フレイルに対する食事療法としては、タンパク質やビタミンD、E、Cなどを積極的に摂取することが推奨されている⁴⁾。また、運動療法としては、ウォーキングなどの有酸素運動に加えて、ややきつと感じる負荷量の筋力トレーニングを週2~3回行うことが推奨されている⁵⁾。一方、フレイルに対する薬物療法に関して、エビデンスはほとんど存在しない。よって、医療的な介入ができないことから、食事や運動に関する指導を行った後は本人の管理に任せられてしまうケースが多くなると予想される。

筆者は以前、気血両虚を伴うフレイル症例に対して気血双補剤である人參養栄湯を投与し、速やかにフレイルから脱却しえた症例を複数経験した⁶⁾。これらの経験をもとに、フレイルに対する人參養栄湯の効果について検討したので報告する。

図1 フレイルの評価法 CHS index³⁾

- | | |
|---------------|--------|
| ① 筋力の低下(握力) | ④ 疲労感 |
| ② 活動量の低下(不活発) | ⑤ 体重減少 |
| ③ 歩行速度の低下 | |

3つ以上、該当する項目があれば「フレイル」と診断

対象

2016年4月から2016年8月の間に当院を受診した65歳以上の独歩可能な高齢者のうち、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血のうち少なくとも1つを訴えた患者を対象とした。除外基準は、(1)調査開始前2週以内に漢方製剤および生薬製剤を服用した患者、(2)BMI 25以上の肥満患者、(3)本調査に組み込むことが不適当と担当医師が判断した患者、とした。また患者背景のうち年齢、BMIが人參養栄湯群と合う症例をコントロール群として設定した。

方法

人參養栄湯群: クラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日を2~3回に分割し、食前または食間に経口投与した。左右握力、体重、BMI、筋肉量、体脂肪率、除脂肪体重、筋質点数、推定骨量、体内年齢、大腿周囲径について0、8、16、24週目に測定した。握力及び大腿周囲径を除く全測定には(株)タニタ体組成計RD-903を用いた。

コントロール群: 偽薬を投与せず経過観察または従来治療を続行し、人參養栄湯群と同項目を測定した。

なお、この臨床研究は弁護士や第三者を交えた法人内倫理委員会の審査を通過している。

結果

患者背景を表(次頁参照)に示す。

人參養栄湯群: 27症例(男/女=4/23)、年齢77.6±7.1歳。

コントロール群: 9症例(男/女=2/7)、年齢77.7±5.5歳。

1. 握力への影響(図2: 次頁参照)

投与前と比較して、コントロール群では24週後において有意な差が認められなかったのに対し、人參養栄湯群で

は右手では有意な上昇(p<0.05)、左手では上昇傾向(p=0.057)が認められた。また0週と24週後の変化量を比較したところ、両群間で有意な差が認められた(右手p<0.05、左手p<0.01)。

表 患者背景			
	人参養榮湯群	コントロール群	p-value
症例数	27	9	
年齢	77.6±7.1	77.7±5.5	n.s.
性別(男/女)	4/23	2/7	n.s.
身長(cm)	152.6±8.2	156.1±7.7	n.s.
右手握力(kg)	17.8±4.7	18.5±8.8	n.s.
左手握力(kg)	16.9±5.3	19.4±9.0	n.s.
体重(kg)	50.9±9.0	56.1±6.8	n.s.
BMI	21.8±2.9	23.2±2.0	n.s.
体脂肪率(%)	25.9±8.7	17.4±11.5	0.067
筋肉量(kg)	34.9±5.7	44.8±7.2	**
筋質点数	40.6±15.6	27.7±18.3	0.08
推定骨量(kg)	2.0±0.4	2.8±0.7	**
体内年齢(歳)	68.8±8.1	67.0±7.4	n.s.
太腿周囲(cm)	43.1±1.0	44.7±3.4	n.s.
除脂肪量(kg)	37.4±6.2	47.6±7.4	**

mean±SD Welch's t-test(性別を除く：人参養榮湯群vsコントロール群)、**：p<0.01 X² test(性別：人参養榮湯群vsコントロール群)

2. 筋肉量への影響(図3)

投与前と比較して、コントロール群、人参養榮湯群ともに24週後において有意に減少していたが、その変化量について両群間で比較したところ有意な差が認められ(p<0.05)、人参養榮湯群は筋肉量の低下量が小さいことが示された。

3. 筋質点数と握力との関係(図4)

24週後の筋質点数の変化量(ΔMQ)と握力の変化量について相関を調査したところ、筋質点数と左手握力との間に統計的に有意な(p=0.013)相関関係(r=0.472)が認められた。

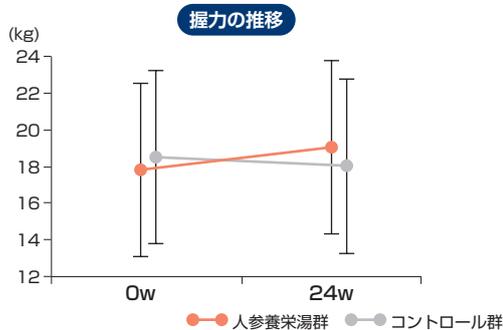
考察

フレイルは患者自身のADLを著しく低下させる⁷⁾のみならず、要介護者数の増加をもたらす⁸⁾、家族あるいは社会にとって大きな負担となる。そのため、個人的問題として処理するのではなく、社会全体として取り組むことが望ましい。

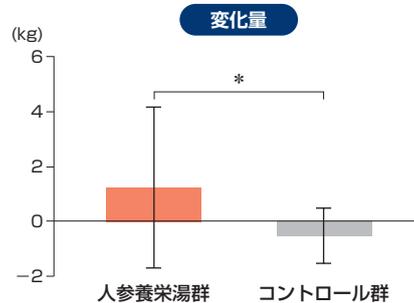
フレイルは身体的フレイル、精神心理的フレイル、社会的フレイルの3つに分類される⁹⁾。身体的フレイルは筋肉量減少、つまりサルコペニアを主体としている。精神心理的フレイルは抑うつ状態や軽度認知機能低下を示す。また、

図2 握力への影響

● 右手握力(kg)



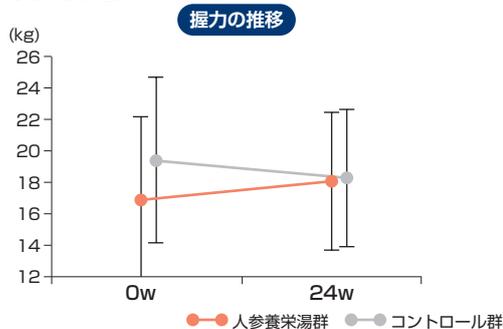
	0w	24w	p-value
人参養榮湯群	17.8±4.7	19.1±4.7	*
コントロール群	18.5±8.8	18.0±8.7	n.s.



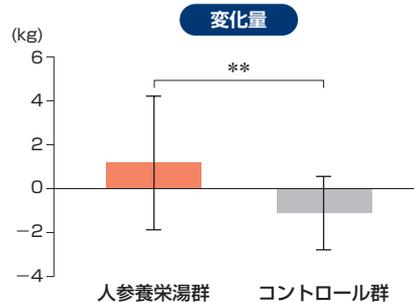
	24w-0w	p-value
人参養榮湯群	1.2±2.9	*
コントロール群	-0.5±1.0	

Mean±SD Paired t-test(0w vs 24w) Welch's t-test(人参養榮湯群 vs コントロール群)、*：p<0.05

● 左手握力(kg)



	0w	24w	p-value
人参養榮湯群	16.9±5.3	18.1±4.4	0.057
コントロール群	19.4±9.0	18.3±7.8	0.082

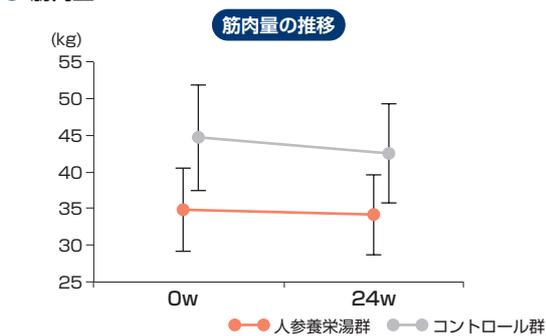


	24w-0w	p-value
人参養榮湯群	1.2±3.0	**
コントロール群	-1.1±1.7	

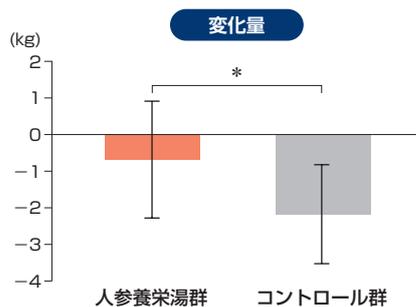
Mean±SD Paired t-test(0w vs 24w) Welch's t-test(人参養榮湯群 vs コントロール群)、**：p<0.01

図3 筋肉量への影響

● 筋肉量



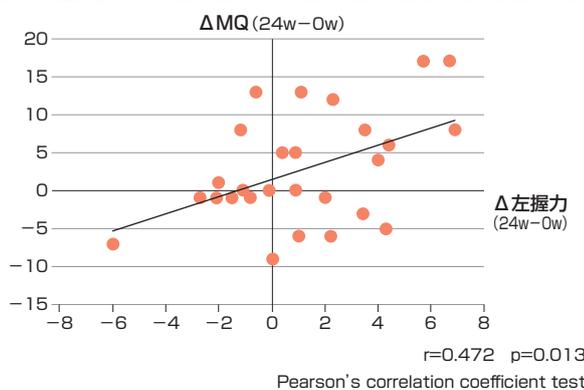
	0w	24w	p-value
人參養榮湯群	34.9±5.7	34.2±5.5	*
コントロール群	44.7±7.2	42.5±6.7	**



	24w-0w	p-value
人參養榮湯群	-0.7±1.6	*
コントロール群	-2.2±1.3	

Mean±SD Paired t-test(0w vs 24w) Welch's t-test(人參養榮湯群 vs コントロール群), * : p<0.05, ** : p<0.01

図4 筋質点数の変化量(ΔMQ)と左手握力の変化量の相関



社会的フレイルは独居や閉じこもりなど孤立した環境を示す。これら3つのフレイルは独立したのではなく、互いに影響しあっていることが重要な点である。医師は専門診療科目に関係なくフレイルの患者を診る立場にある。フレイルを迅速かつ的確に評価し、食事や運動の指導を行いつつ、必要に応じて投薬治療を施すことで健康状態への復帰を目指すこととなる。

筆者は日常的にフレイルの患者を多く診ているが、高い割合で気血両虚が根底に存在していることに気付いた。そして、代表的な気血双補剤である人參養榮湯を投与したところ⁶⁾、劇的に身体的フレイルが改善する症例を複数経験した。また、それらの症例において少なからず抑うつ症状も改善しており、精神心理的フレイルへの有効性をのぞかせる結果となった。この経験を元に本研究を実施するに至り、コントロール群を設置して検討を行った。その結果、人參養榮湯により筋力(握力)の増加に働き、加齢による筋肉量の低下を最小限に留めることが分かった。筋質点数の変化率については両群間に有意差こそみられなかったが、コントロール群がやや悪化したのに対して、人參養榮湯群はやや改善した(data not shown)。また、筋質点数と握力に正の相関関係がみられたことより、筋力は筋肉量のみな

らず筋質点数にもある程度依存していることが示唆された。

筋肉に対する人參養榮湯の作用については不明な点が多いが、これまでに報告されている基礎研究から、陳皮はグレリン産生促進¹⁰⁾、人參はAMPK活性化¹¹⁾、五味子は骨格筋のPGC-1 α 発現誘導¹²⁾をすることで筋肉のミトコンドリアを活性化しエネルギー産生効率を向上させると推測される。これらの生薬をあわせもつ人參養榮湯は、今後“フレイル治療薬”として活躍する大きなポテンシャルを持つと考えられる。今後さらに症例数を増やして検討する予定である。

【参考文献】

- 1) Xue QL, et al.: Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 63: 984-990, 2008
- 2) 厚生労働省: 平成28年版 厚生労働白書(平成27年度厚生労働行政年次報告): 139-144, 2016年
- 3) Bandeen-Roche K, et al.: Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 262-266, 2006
- 4) Bartali B, et al.: Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 589-593, 2006
- 5) Bonnefoy M, et al.: The effects of exercise and protein-energy supplements on body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomised study. British Journal of Nutrition 89: 731-739, 2003
- 6) 向坂直哉: フレイルと人參養榮湯. phil漢方 64: 17-19, 2017
- 7) 村田伸ほか: 虚弱高齢者用10秒椅子立ち上がりテスト(Frail CS-10)とADLとの関連. 理学療法科学 26: 101-104, 2011
- 8) 神崎恒一: 「フレイルと老年症候群」. フレイル 超高齢化社会における最重要課題と予防戦略. 医歯薬出版株式会社, 第1版: 23-30, 2014
- 9) 荒井秀典: フレイルの意義. 日老医誌 51: 497-501, 2014
- 10) 武田宏司: 六君子湯は5-HT2受容体拮抗作用によりアシルグレリン分泌を増加させ、シスプラチンによる食欲不振を改善する. 産婦人科漢方研究のあゆみ No.25: 19-26, 2008
- 11) Park MW, et al.: 20(S)-ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. Biol Pharm Bull 31: 748-751, 2008
- 12) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17: 28-35, 2014

フレイルと人參養栄湯

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野 鹿児島大学病院漢方診療センター (鹿児島県) 乾 明夫

はじめに

食欲不振、痩せを主徴とする悪液質病態は、癌や慢性肺疾患、心不全、炎症性腸疾患など多くの基礎疾患に合併し、肥満・メタボリックシンドロームという過栄養の対極に位置する病態である(図1)¹⁾。食べ過ぎるのも、食べられないのとも異常であり、両者を併せ、社会に対する二重負荷(double burden)として知られるに至った。

日本は世界に先駆けた超高齢社会に到達し、疾患構造そのものが大きく変貌しつつある。悪液質の特色は、食欲不振、体脂肪量減少とともに、骨格筋萎縮(サルコペニア Sarcopenia: 図2)を生ずることであるが、60歳あたりから急速に筋肉量の減少と相対的な体脂肪量増加を生じやすい。社会の高齢化は、体脂肪の増加病態(肥満)と骨格筋の減少病態(悪液質)を表裏一体の関係にした(サルコペニア肥満)とすることができる。

健康長寿をもたらす取り組みは、国や地域社会を挙げて行われているが、その中で注目されている病態はフレイル(Frailty)である^{2, 3)}。予防医学としての概念であり、漢方で言う未病病態である。わが国において、平均寿命と健康

寿命の差は男性で9年、女性で13年と言われ、フレイルを予防、加療することによる健康寿命の延長が、愁眉の課題となっている。

フレイルの診断

フレイルとは、正常高齢者と要介護高齢者の間に位置する病態と捉えることが可能である。フレイルに関しては、今後診断基準が確立されてゆくことと思われるが、国際悪液質学会では次のように定義している(図3A)²⁾。疲労、体重減少(半年で5%)、疾患の集簇(5つ以上)および運動能力の低下(レジスタンス運動および有酸素運動)の5項目である。このうち、3つ以上を満たすものをフレイル、1~2項目のみの場合はプレフレイルと診断する。また、体重減少、疲労感、活動度の低下、身体機能の減弱(歩行速度の低下)、筋力の低下(握力の低下)のうち、3項目を満たすものをフレイルと診断する基準も報告されている(図3B)³⁾。

フレイルは栄養障害および過多の両者に認められ、フレイルカスケードもしくはサイクルとして知られる病態へ進展し、心身の障害をきたす要介護状態となる(図4)³⁾。サルコペニアを背景とした活動量の減少は転倒・骨折を招来し、社会的孤独は抑うつ、認知機能の低下を来し、健康寿命を短縮する。サルコペニア、悪液質、フレイルは一部重なり合う病態であるが、疾患としては悪液質の診断・治

図1 悪液質(カヘキシア)の診断基準

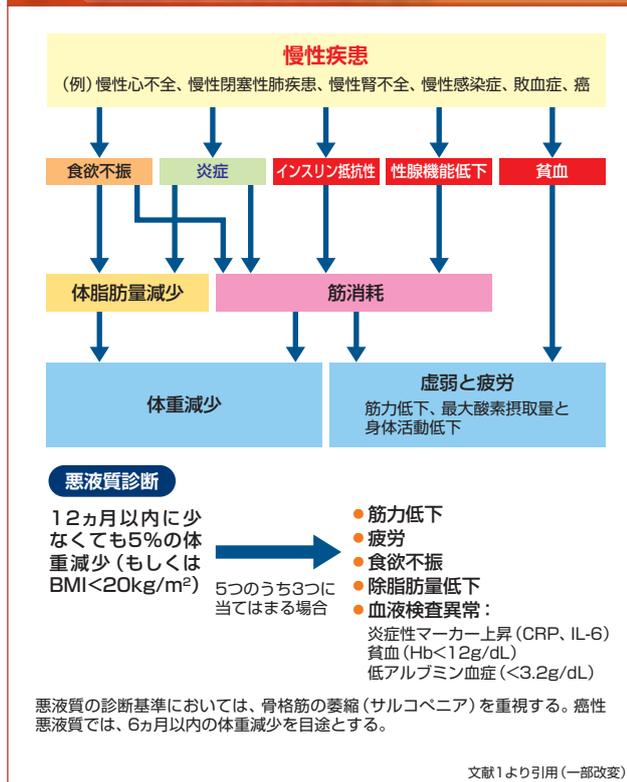
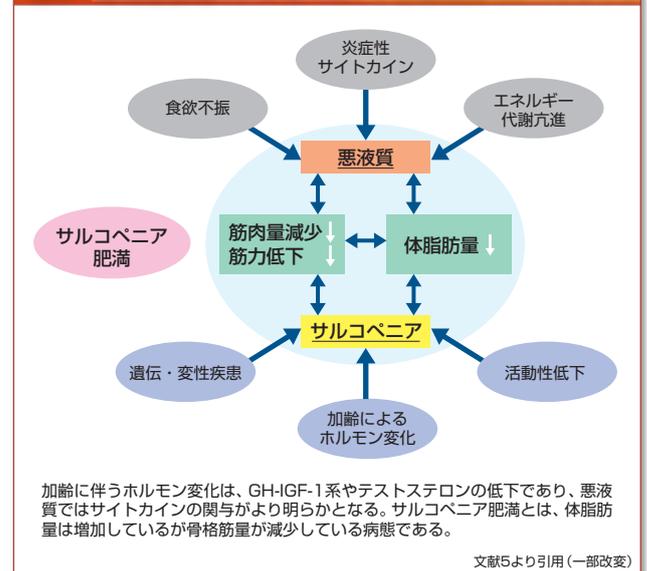


図2 骨格筋萎縮(サルコペニア)と悪液質(カヘキシア)



療が重要であり、サルコペニアはその前駆病態として位置づけられる。フレイルは運動機能に重きを置きつつも、多彩な病態を含むシンドローム的要素が強い。この点、死の四重奏などとして議論されてきたメタボリックシンドロームに類似し、予防医療の双璧と言うこともできよう。

フレイルの予防と治療

フレイルは心身の脆弱性を特徴とするところから、個々の患者の痩せ・身体機能障害を心身両面から検討し、包括的な医療を行うことになる。癌などの緩和医療においては、医師・看護師・栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカー・臨床心理士などからなるチーム医療が盛んである⁴⁾。フレイルにおいては、地域自治体、介護施設など、より広範な連携を進めてゆく必要がある。患者や家族と十分なコミュニケーションをとりながら、全人的かつ包括的診療を行うが、限られた医療資源をいかに有効に活用するか、それぞ

れの地域の実情に応じた取り組みが必要である。

食事や運動療法、生活習慣の是正が極めて重要であるのは、メタボリックシンドロームと同様である。体重減少が進む時期には、少量でエネルギー価の高い食事を中心にする必要がある。腎機能障害は別として、高タンパク食の摂取を勧める報告も多い。多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)は、魚油に多く含まれるが、炎症や骨格筋の分解抑制をもたらす。必須アミノ酸や分岐鎖アミノ酸(BCAA)も、筋組織の保持や筋力増加に効果があることが知られている⁴⁾。運動療法においては、著者らは転倒防止のための「脊椎ストレッチウオーキング」を行ってきた(図5)。ゴムバンドや運動器具を用いたレジスタンストレーニングの有用性を示唆する報告も増えてきた。戸外での運動は日光浴も兼ね、骨の健康(bone health)という点でも重要である。集団での運動は、孤立を防ぎ、抑うつや認知機能障害の防止に効果的である。

抑うつ・不安などの陰性情動は、ストレスに対する代表的な心理的反応であるが、サルコペニアを悪化させる要因として重視される必要がある。うつ病の診断は、抑うつ気分と興味・喜びの消失を中心に、食欲・体重の減少(増加)、不眠(睡眠過多)、焦燥・制止、易疲労感・気力減退、無価値観・罪責感、集中力減退・決断困難、自殺念慮などにより診断される(アメリカ精神医学会DSM-5)。いわゆる軽症うつ病や適応障害など、抑うつがベースにある疾患は多い。フレイルにおいても、疲労や身体能力の低下に加え、不安・抑うつが病態の背景をなすことが多く、認知機能障害はその終末像とも考えられる(図4)。

サルコペニア病態の解明が進むにつれ(図6: 次頁参照)、新たな治療薬が見出されている⁵⁾。グレリンアナログ、選択的アンドロゲン受容体調節物質(SARM)、ミオスタチン抗体などはその例であり、臨床試験が進行中である。フレイルの重症例には、悪液質と同じく、体重減少や

図3 フレイルの診断基準

簡易FRAILスケール

A

疲労	疲れやすいですか？
レジスタンス運動	階段を一気に登ることができますか？
有酸素運動	1ブロック休まずに歩けますか？
疾患の集簇	持病が5つ以上ありますか？
体重減少	過去半年で5%以上の体重減少がありましたか？

B

1 体重減少	4 身体機能の減弱(歩行速度の低下)
2 疲労感	5 筋力の低下(握力の低下)
3 活動度の低下	

(A) 国際悪液質学会；(B) Friedら(J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-156)。いずれの診断基準も、5項目中3項目以上該当すればフレイルと定義している。

文献2, 3より引用

図4 フレイルカスケード

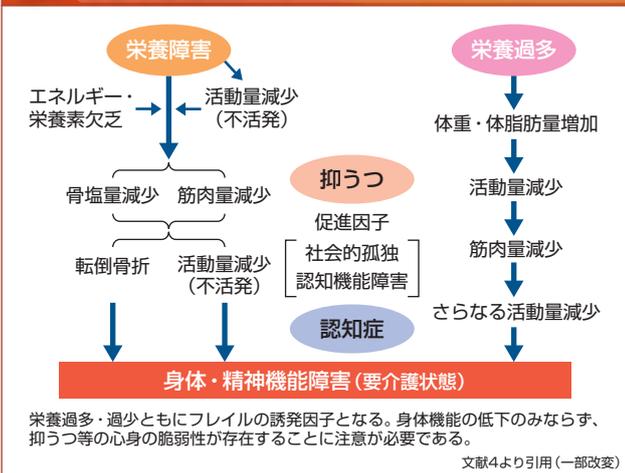
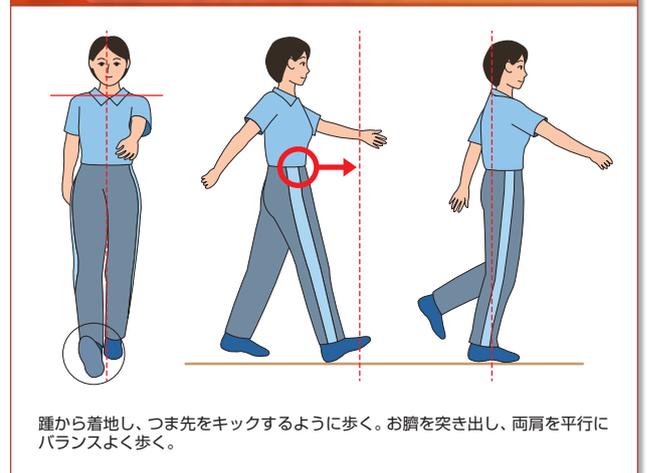


図5 脊椎ストレッチウオーキング



サルコペニアに対する薬物療法も行われてゆくものと思われる。

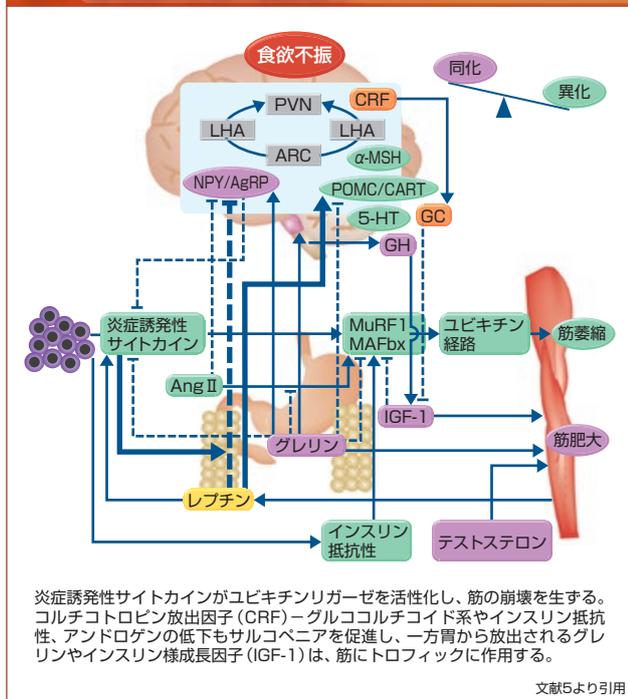
フレイルと人參養榮湯

近年、漢方の再評価がなされ、漢方研究の進歩とともにエビデンスに基づく漢方処方も模索されている⁶⁾。これは、西洋医学の進歩にもかかわらず、その手の届きにくい疾患や領域があるからである。癌の緩和医療のように、漢方薬を応用することにより、抗癌剤の副作用を軽減し患者のQOLを高め、寿命の延長すら期待しうるほどの効果が得られるケースも認められている。フレイルは補剤の良い

適応であり、多成分系を特徴とする漢方は、多臓器・システム異常を示すフレイルの治療に威力を発揮するものと期待される。

人參養榮湯は代表的な補剤であり、癌の緩和医療においては、全身状態の改善、抗癌剤や放射線治療の副作用防止(造血障害など)、疲労の改善目的などに用いられてきた⁷⁾。補剤の中でも、最も重度な全身状態低下例に用いられてきたと言える。人參養榮湯の臨床効果に関しては、癌以外にも高齢者や術後の全身状態改善、肝硬変のタンパク合成や糖尿病合併症の改善など多くの臨床報告がなされ、また在宅医療への応用などフレイル病態への有用性を示唆する報告も多い⁸⁾。

図6 骨格筋の正負の調節因子



人參養榮湯は芍薬、当帰、陳皮、黄耆、桂皮、人參、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成される。本薬の主成分には、甘草由来のグリチルリチン酸、芍薬由来のペオニフロリン、陳皮由来のヘスペリジンなどが含まれている(図7)。グリチルリチン酸の持つ抗炎症作用は、慢性肝疾患の治療などに、古くから臨床応用が進められてきた。ペオニフロリンは細胞内のCaイオン上昇を制御し、筋肉痛を軽減させる効果が知られている。またヘスペリジンなど陳皮の成分は、ストレス応答機構としてのセロトニン(5-HT)-コルチコトロピン放出因子(CRF)系の活性化を抑え、胃から放出されるグレリンシグナルを回復させることにより、食欲不振、サルコペニアや炎症を改善させることが報告されている⁶⁾。サルコペニアの改善効果は、成長ホルモン(GH)-インスリン様成長因子(IGF-1)系の活性化による。人參由来のサポニン類にも、情動行動の改善、神経細胞保護作用や血液循環改善、動脈硬化予防、骨量改善作用が報告されている⁹⁻¹¹⁾。また血管性認知症やアミロイドβ投与モデルにおいて、その学

図7 人參養榮湯の構成生薬と主要成分の化学構造

地黃(ジオウ)	当帰(トウキ)	白朮(ビャクジュツ)	サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
茯苓(フクリョウ)	人參(ニンジン)	桂皮(ケイヒ)	ヘスペリジン	ペオニフロリン
遠志(オンジ)	芍薬(シャクヤク)	陳皮(チンピ)		
黄耆(オウギ)	甘草(カンゾウ)	五味子(ゴミシ)		

習記憶障害を改善させることも知られている¹²⁾。このような有効成分により¹³⁾、フレイルに特徴的な身体機能や免疫・情動・認知など心身の脆弱性を、総合的に改善させるものと考えられる。

また有効成分は不明なものの、人参の投与により老化促進マウス(SAM-P/8)の老化(微候)速度の減弱が認められている¹⁴⁾。カロリー制限が健康長寿に資することはよく知られているが、動物では血液交叉灌流法により、若返りが生ずることも判明している(図8)¹⁵⁾。そのメカニズムやマーカーの解析は、アンチエイジング研究の最もホットな領域の一つであり、柑橘類に存在するケルセチンなどもそ

の候補物質の一つと目されている。人参など生薬の中にも、そのような有効成分があるに違いない。

おわりに

フレイルに対するアプローチはまだ始まったばかりであり、有用な動物モデルもこれから打ち立ててゆく必要がある。それまでは、種々の解析手段をもとに、フレイルの各要素を総合して評価してゆくことになろう(図9)¹⁶⁾。フレイルの研究はまた、アンチエイジングに応用されてゆくことになろう。

漢方薬の作用機構の解明は、ようやくその端緒についたばかりである。この現状を打破し、十分なエビデンスを確立し、多くの難治疾患に応用してゆく必要がある。人参養栄湯は、最強の補剤と位置付けられている。現代の最先端の手法を駆使しながら解析を深め、その有効成分の同定と強化を行い健康長寿に資することは、超高齢化社会を迎えた時代の要請でもあろう。

図8 血液交叉灌流法を用いたアンチエイジング研究

並体結合(パラバイオシス)

2匹の動物が血液を共有する血液交叉灌流法による実験が最初に行われたのは1860年代である。

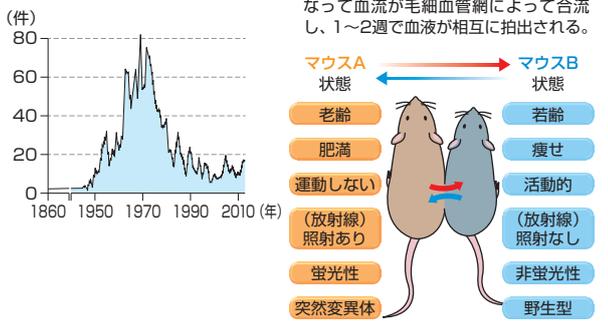
特性の異なる動物をクロスすることにより、ホルモンやタンパク、細胞など、血液由来因子がどのような影響を及ぼすかを研究することが可能である。肥満マウスと正常マウスを用いた研究から、満腹因子の存在が明らかになったのはその一例である。近年、老齡マウスと若齡マウスの血液を交叉することにより、若返りが生ずることが明らかになった。

血液交叉灌流実験に関する報告

並体結合は1960~70年代に広く応用されてきた。

簡単な手技

麻酔後、皮膚の薄層を剥離し、剥離面にそって露出面をステープルまたは縫合糸によって縫合する。創傷治癒にともなって血流が毛細血管網によって合流し、1~2週で血液が相互に拍出される。



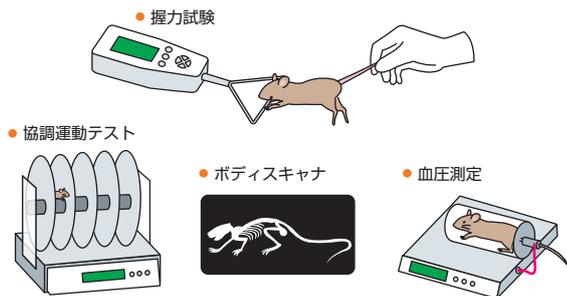
文献15より引用(一部改変)

図9 フレイルに対する動物モデル

ミッシングリンク

加齢に伴う人間の身体機能変化について、動物モデルを用いた研究が進められている。

フレイルに関しては握力・身体機能と組成、血圧・心機能、エネルギー代謝、認知機能など行動学的解析を駆使し、総合的に評価を行う。



文献16より引用

【参考文献】

- 1) Evans WJ, et al.: Cachexia: a new definition. Clin Nutr 27: 793-799, 2008
- 2) Morley JE, et al.: From sarcopenia to frailty: a road less traveled. J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
- 3) 葛谷雅文: フレイルティ: オーバービューと栄養との関連. 日本老年医学会雑誌 51: 120-122, 2014
- 4) Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 52: 72-91, 2002
- 5) Amitani M, et al.: Control of food intake and muscle wasting in cachexia. Int J Biochem Cell Biol 45: 2179-2185, 2013
- 6) Suzuki H, et al.: Cachexia and herbal medicine: perspective. Curr Pharm Des 18: 4865-4888, 2012
- 7) Sattler M, et al.: c-Met and hepatocyte growth factor: Potential as novel targets in cancer therapy. Curr Oncol Rep 9: 102-108, 2007
- 8) 秋葉哲生 ほか: 高齢者医療における漢方の役割と意義. Geriat Med 53: 85-89, 2015
- 9) Himi T, et al.: Effect of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures. Chem Pharm Bull 37: 481-484, 1989
- 10) Huang Q, et al.: Ginsenoside-Rb2 displays anti-osteoporosis effects through reducing oxidative damage and bone-resorbing cytokines during osteogenesis. Bone 66: 306-314, 2014
- 11) Li J, et al.: Ginsenoside-Rd, a purified component from panax notoginseng saponins, prevents atherosclerosis in apoE knockout mice. Eur J Pharmacol 652: 104-110, 2011
- 12) Zhang G, et al.: Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia. J Ethnopharmacol 115: 441-448, 2008
- 13) 鳥居塚和生 ほか: 人参, モノグラフ 生薬の薬効・薬理. 医歯薬出版株式会社 354-355, 2003
- 14) 鳥居塚和生 ほか: 卵巣摘出マウスの免疫機能及び神経伝達物質の変化と漢方方剤の効果(V). 和漢医薬学会誌 11: 386-387, 1994
- 15) Scudellari M: Ageing research: Blood to blood. Nature 517: 426-429, 2015
- 16) Fontana L, et al.: Medical research: Treat ageing. Nature 511: 405-407, 2014

アルツハイマー病における 人參養栄湯の臨床効果と作用機序

原著論文 Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics*. 2015. [doi: 10.1111/psyg.12125]

総説 工藤千秋 ほか: アルツハイマー病における漢方薬 人參養栄湯の作用機序. *新薬と臨床* 64: 1072-1083, 2015

くどうちあき脳神経外科クリニック(東京都) 工藤 千秋

筆者は長年、人參養栄湯のアルツハイマー病(Alzheimer's Disease; AD)に対する効果について研究してきた。これまでいくつかの研究報告を行ってはいるもののいずれも専門誌であり、専門外の医師にとっては手に取りがたいものだったかもしれない。そこで、今回、精神科や老年科の医師、または基礎研究者以外の方にも広く知っていただくため、新たにわれわれの取り組みと考えを書き下ろすこととした。なお本稿の詳細は原著論文および関連総説をご参照いただきたい。

● はじめに

ADの発症機序としては「可溶性Aβオリゴマー仮説」が知られているが、可溶性Aβオリゴマーの産生と凝集塊の形成には、ミエリン塩基性タンパク(Myelin Basic Protein: MBP)が中心的な役割を担っている。本稿では、ミエリン修復を行い認知機能維持に働く可能性のある薬剤として漢方薬の人參養栄湯を中心に解説する。

人參養栄湯の臨床研究

● 方法

軽度～中等度のprobable ADと診断されたもののうち、8ヵ月以上ドネペジル塩酸塩(以下、ドネペジル)単独の治療により効果不十分で、試験開始時のMini-Mental State Examination(MMSE)が15～23点の軽症から中等症のAD患者23例(表)を対象とし、プロスペクティブオープンラベル非ランダム化比較試験を行った。ただし、人參養栄湯以外の漢方薬、ドネペジル以外のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤、メマンチンによる治療を行っている患者および脳血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など別のタイプの認知症の患者などは対象から除外した。

性別、年齢、試験開始時までのドネペジルの投与期間について、両群で有意な差はなかった。さらにMMSE、Alzheimer's Disease Assessment Scale for Japanese-cognitive subscale (ADAS-J cog.)、Neuropsychiatric

Inventory(NPI)総スコアについても両群で有意な差はなかった。

人參養栄湯併用群12例はドネペジル5mg/日およびクラシエ人參養栄湯7.5g/日を、ドネペジル単独群11例はドネペジル5mg/日を、24ヵ月間服用した。副作用やコンプライアンス不良、入院やその他の身体症状で試験を中止した症例はなかった。

表 患者背景

	人參養栄湯併用群	ドネペジル単独群 (コントロール群)
性別(男性/女性)	4例/8例	4例/7例
年齢(歳)	74.5±5.4	74.9±3.6
前治療期間(月)	13.3±3.1	12.8±3.2
MMSE(点)	20.5±1.9	20.3±2.5
ADAS-J cog.(点)	36.1±4.5	35.6±4.3
Total NPI score(点)	33.6±4.7	33.9±4.7

(Mean±SD)

● 結果

認知機能は、MMSEやADAS-J cog.のスコアについてドネペジル単独群では有意な変化はなかった(フリードマン検定)。

ADAS-J cog.スコアは、ドネペジル単独群に比べ、人參養栄湯併用群の12、18、24ヵ月の時点で、有意に低値であった。MMSEスコアは両群ともに有意な変化は認められなかった(図1)。

BPSDについて、人參養栄湯併用群のNPI抑うつスコアは、ドネペジル単独群と比べ、6ヵ月、12ヵ月、18ヵ月、24ヵ月の時点で有意な改善がみられた(図2)。

本試験により、軽度抑うつのあるAD患者に対し、ドネペジル単独と比較して、人參養栄湯とドネペジルの併用はより良い治療法である可能性が示唆された。

人參養栄湯の作用機序

人參養栄湯が認知機能維持または改善に働いた作用メカニズムのひとつとして、変性したミエリン鞘の回復が考

図1 各スコアの変化量の推移①

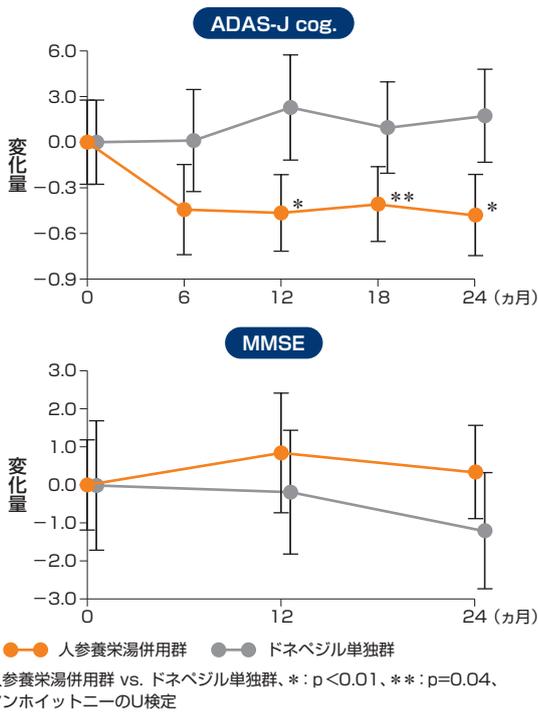
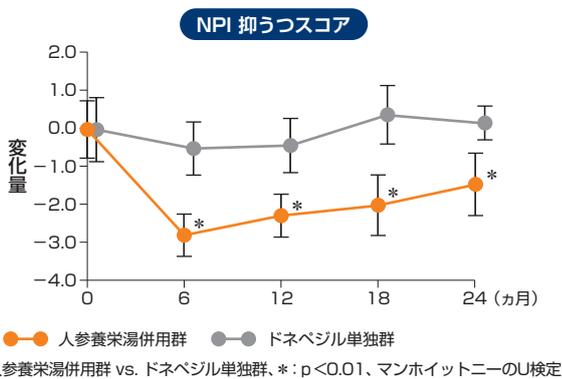


図2 各スコア変化量の推移②



えられる。阿相らは老齡マウスや脱髓モデルマウスを用いた研究で、人參養榮湯や陳皮(特にフラボノイドであるヘスペリジンやナリルチン)がミエリン鞘の再形成を促すことを報告している(図3)。

紙面の都合で詳細は割愛するが、ADにおいては、ミエリン鞘の変性や減少の結果、認知症の原因となる軸索の機能障害が生じていると考え、われわれはこれを「ミエリン仮説」と呼んでいる。ミエリン鞘の主要構成タンパク質であるMBPの消失はミエリン変性に、MBPの再発現はミエリン変性の阻止に関連深いことも示されている²⁾。

人參養榮湯の脱髓を回復させる作用機序としては、構成生薬である陳皮のヘスペリジンやナリルチンが、ミエリンの主要なタンパク質であるMBPとミエリン形成の分子機構のトリガー分子であるFcR γ /Fynを活性化させること

図3 老化による脱ミエリンに対する陳皮の作用¹⁾

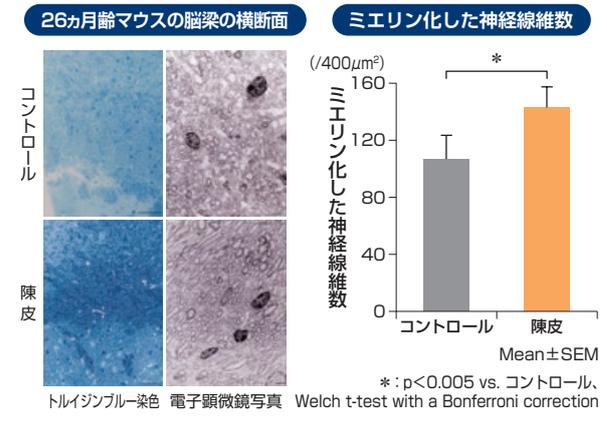
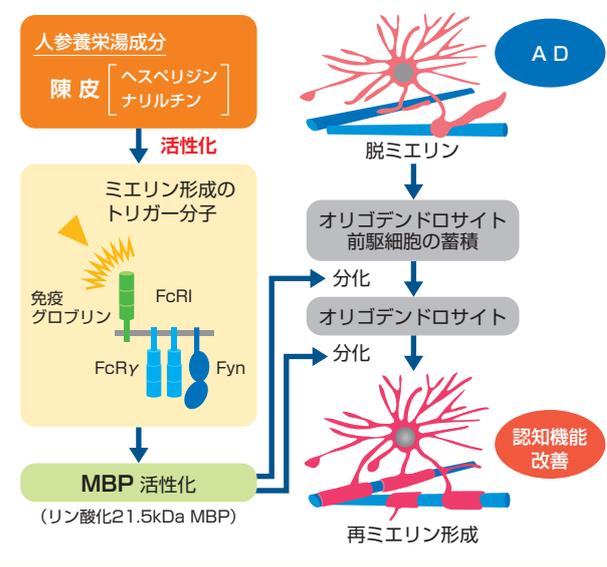


図4 ADに対する人參養榮湯の推定作用メカニズム



で、リン酸化されたMBPの発現レベルを上昇させ、オリゴデンドロサイト前駆細胞を、ミエリン形成可能なオリゴデンドロサイトへと分化させると考えている(図4)。

今回の検討で人參養榮湯による認知機能や抑うつの改善効果が認められたが、認知機能改善には陳皮あるいはその主成分であるヘスペリジンやナリルチンといった成分によるミエリンの再生が関与していると考えている。

変性したミエリンを回復させ、認知機能維持に働く可能性のある人參養榮湯は、ADの長期治療への有用性が期待できる漢方薬である。

【参考文献】

- 1) Sato N, et al.: Administration of Chinpi, a component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, reverses age-Induced demyelination. Evid Based Complement Alternative Med. 2011. [doi: 10.1093/ecam/neaq001]
- 2) Seiwa C, et al.: Restoration of FcR γ /Fyn signaling repairs central nervous system demyelination. J Neurosci Res 85: 954-966, 2007

多発性骨髄腫に対する 人參養栄湯の免疫治療学的効果

関西医科大学 内科学第一講座 野村 昌作

Keywords 多発性骨髄腫、人參養栄湯、MP療法、バイオマーカー、NK活性

はじめに

多発性骨髄腫(MM)は、形質細胞の異常を基礎とする難治性の造血器腫瘍である¹⁾。MMの症状は様々であり、M蛋白の出現や腰痛症などの骨病変を特徴としている。MMは高齢者で発症しやすく、高齢化が進むわが国においては、今後ますます患者の増加が予想される。標準的な治療法としては、メルファラン・プレドニゾロン(MP)療法が主流であるが、早期に治療を行っても再発をきたす症例が多いという問題点を抱えている²⁾。近年、サリドマイド、レナリドマイド、ボルテゾミブなどの新たな治療法が開発され、治療成績の向上が見られつつある^{3, 4)}。しかし、抗がん剤治療に伴う副作用の発現や治療抵抗性の症例は相変わらず多数認められており、さらなる新規治療戦略が必要と考えられている。MMではその病態にサイトカインや成長因子など複数の要因が関与しており、また止血凝固系の異常も伴っていることから血管系の合併症が臨床上問題となることも多い^{5, 6)}。

人參養栄湯は、12種類の生薬からなる漢方薬であり⁷⁾、病後の体力低下、全身倦怠感、食欲不振、手足の冷え、貧血、さらに免疫誘導、炎症予防等に有用である⁷⁻⁹⁾。しかしながら、これまでMMに関しての有用性を示した報告はほとんどみられなかった。本稿では、MMに対する新規治療戦略として、著者らが推奨している人參養栄湯を用いた新規治療法¹⁰⁾について紹介したい。

対象および方法

対象症例は、2010年～2013年に関西医科大学血液腫瘍内科を受診した47例のMM症例であり、健常人30例を対照コントロールとした。47例のうちIRBを通過した31症例を、3群(①MP群：8例、②MP+人參養栄湯群：12例、③人參養栄湯群：11例)に振り分けて検討を行なった。MPは、メルファラン(0.18mg/kgを4日間)とプレドニゾロン(2mg/kgを4日間)、人參養栄湯は5g/dayを投与した。

バイオマーカーの測定：止血凝固系マーカー(血小板マイクロパーティクル；PDMP¹¹⁾、プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター；PAI-1)、サイトカイン・ケモカイン(IL-6、TNF α 、RANTES、MCP-1)、血管内皮障害マーカー(sEセレクトリン、sVCAM-1)、成長因子(アンギオポエチン2；Ang-2、VEGF)の各バイオマーカーをELISA法により測定した。統計解析はStatFlex(ver.6)を用いて行った。

結果

RANTES、sVCAM-1、sEセレクトリン、Ang-2、VEGF、PAI-1、PDMPの7種類のバイオマーカーは、いずれもコントロールに比較してMMで有意に増加していた(データは省略)。表1は、MP療法の治療前後におけるマーカーの変化を示している。RANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPは6ヵ月後で有意な改善が認められたが、人參養栄湯では有意差はみられなかった(表2)。MP+人參養栄湯群ではMP群と同様にRANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPに有意差がみられ、その改善の程度はMP

表1 MP療法前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	4.63±7.30	6.09±12.0 ^{NS}	6.93±12.1 ^{NS}
TNF α (pg/mL)	26.1±19.7	29.5±18.6 ^{NS}	27.4±17.1 ^{NS}
MCP-1(pg/mL)	391±60	377±59 ^{NS}	385±38 ^{NS}
RANTES(ng/mL)	83.6±11.8	81.3±15.9 ^{NS}	75.3±8.3 ^{p<0.05}
sVCAM-1(ng/mL)	2,069±1,605	1,940±1,201 ^{NS}	1,871±846 ^{NS}
sE-selectin(ng/mL)	100.5±23.5	92.8±16.2 ^{NS}	86.1±16.8 ^{p<0.05}
Ang-2(pg/mL)	2,022±989	1,879±735 ^{NS}	1,831±784 ^{NS}
VEGF(pg/mL)	557±336	570±324 ^{NS}	581±245 ^{NS}
PAI-1(ng/mL)	38.1±5.1	33.6±5.1 ^{NS}	28.5±6.6 ^{p<0.05}
PDMP(U/mL)	27.6±6.2	24.6±7.3 ^{NS}	22.3±5.2 ^{p<0.05}

n=8
IL-6：インターロイキン6 TNF α ：腫瘍壊死因子 α MCP-1：単球遊走因子1 RANTES：T細胞表面発現性活性化調節ケモカイン sVCAM-1：可溶性血管細胞接着分子1 sE-selectin：可溶性Eセレクトリン Ang-2：アンギオポエチン2 VEGF：血管性内皮由来成長因子 PAI-1：プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター1 PDMP：血小板由来マイクロパーティクル 3M：治療開始3ヵ月後 6M：治療開始6ヵ月後 p<0.05：vs. 治療前 NS：有意差なし

文献¹⁰⁾より改定して引用

群よりも顕著であった(表3)。さらに、sVCAM-1、Ang-2、VEGFにも有意差が認められた(表3)。治療前後における免疫グロブリンの改善の状態を図1に示す。免疫グロブリンの改善は、MP+人參養榮湯群で著明であった(図1)。また症例の自覚症状の状態は、図2に示すように、人參養榮湯では全身倦怠感の程度が有意に減弱していた。

考 察

MMは多彩な合併症が認められるが、その中には出血傾向や血栓症といった止血凝固系の異常も含まれており、治療成績や予後に影響する^{5, 6)}。MM以外の癌種においても、様々なサイトカインが上昇するような環境下においては、同様の傾向がみられることが多い¹²⁾。MMでは多くの場合、モノクローナルな免疫グロブリンの増加が認められ、血流の粘稠度の増加に起因して血流障害が起り、血栓傾

向へと進むと考えられる⁶⁾。本研究でも、PAI-1、PDMPといった止血・凝固系のマーカーが、コントロールに比較してMMで有意に増加していた。またこれに関連するものとして、sVCAM-1、sEセレクトリン、Ang-2、VEGFといった血管内皮障害マーカーや成長因子もコントロールに比較してMMで有意に増加していた¹³⁾。これらの結果はMMにおける凝固・血管内皮系の異常がMMの病態生理において重要であることを示唆している。

メルファランは、従来からMMの患者によく用いられており、プレドニゾンとの併用であるMP療法は標準治療として位置づけられている¹⁴⁾。一方、最近のデータでは、MP単独に比較してMPとレナリドマイドあるいはボルテゾミブの併用がよい成績をあげている^{15, 16)}。移植も増加しているが、残念ながら年配の患者では、造血幹細胞移植を行うことは困難である¹⁷⁾。したがって、高齢者では現在でもMP療法が代表的な標準治療となると考えられる。今回の検討でRANTES、sEセレクトリン、PAI-1、PDMPはMP療法開始6ヵ月後で有意な改善が認められた。一方、人參養榮湯単独群ではそのような有意差はみられなかった。興味深いことにMP+人參養榮湯群ではMP群と同様

表2 人參養榮湯治療前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	2.83±1.7	2.50±1.09 ^{N.S.}	2.75±1.8 ^{N.S.}
TNFα(pg/mL)	23.8±14.9	24.1±12.9 ^{N.S.}	23.4±17.5 ^{N.S.}
MCP-1(pg/mL)	410±52	416±17 ^{N.S.}	400±28 ^{N.S.}
RANTES (ng/mL)	85.3±14.7	83.8±8.8 ^{N.S.}	84.2±9.1 ^{N.S.}
sVCAM-1 (ng/mL)	1,402±542	1,370±597 ^{N.S.}	1,329±536 ^{N.S.}
sE-selectin (ng/mL)	97.7±14.0	96.3±11.6 ^{N.S.}	94.4±12.8 ^{N.S.}
Ang-2(pg/mL)	1,842±776	1,861±683 ^{N.S.}	1,817±626 ^{N.S.}
VEGF(pg/mL)	605±317	639±242 ^{N.S.}	641±234 ^{N.S.}
PAI-1 (ng/mL)	30.6±9.8	31.8±5.7 ^{N.S.}	31.5±6.4 ^{N.S.}
PDMP(U/mL)	27.1±3.6	24.8±3.7 ^{N.S.}	24.4±3.9 ^{N.S.}

n=11

マーカーの略語解説は表1を参照
 3M: 治療開始3ヵ月後 6M: 治療開始6ヵ月後 N.S.: 有意差なし
 文献¹⁰⁾より改定して引用

表3 MPと人參養榮湯併用療法前後における各種バイオマーカーの変動

	治療前	3M	6M
IL-6(pg/mL)	3.79±4.30	3.08±2.25 ^{N.S.}	2.54±0.64 ^{N.S.}
TNFα(pg/mL)	26.5±19.3	24.3±16.2 ^{N.S.}	23.9±17.4 ^{N.S.}
MCP-1 (pg/mL)	433±99	398±88 ^{N.S.}	390±81 ^{N.S.}
RANTES (ng/mL)	110.1±20.1	94.3±17.6 ^{p<0.05}	83.5±12.8 ^{p<0.01}
sVCAM-1 (ng/mL)	2,557±1,220	1,780±654 ^{p<0.05}	1,593±686 ^{p<0.01}
sE-selectin (ng/mL)	104.5±19.2	93.1±15.0 ^{p<0.01}	86.8±14.4 ^{p<0.01}
Ang-2(pg/mL)	2,246±800	2,031±712 ^{p<0.05}	1,906±660 ^{p<0.05}
VEGF(pg/mL)	703±187	622±157 ^{p<0.01}	576±146 ^{p<0.01}
PAI-1 (ng/mL)	41.3±2.0	29.6±6.0 ^{p<0.001}	23.3±4.1 ^{p<0.001}
PDMP(U/mL)	28.5±3.6	21.0±3.5 ^{p<0.01}	18.1±5.1 ^{p<0.001}

n=12

マーカーの略語解説は表1を参照
 3M: 治療開始3ヵ月後 6M: 治療開始6ヵ月後
 p<0.05, p<0.01, p<0.001: vs. 治療前 N.S.: 有意差なし
 文献¹⁰⁾より改定して引用

図1 治療前後における免疫グロブリン濃度の変動

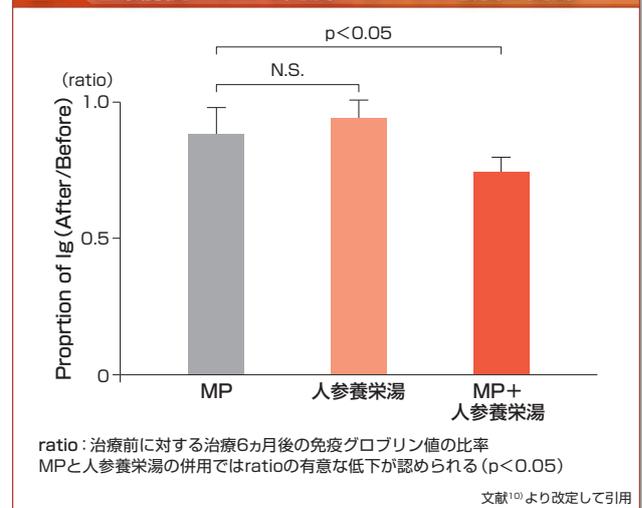
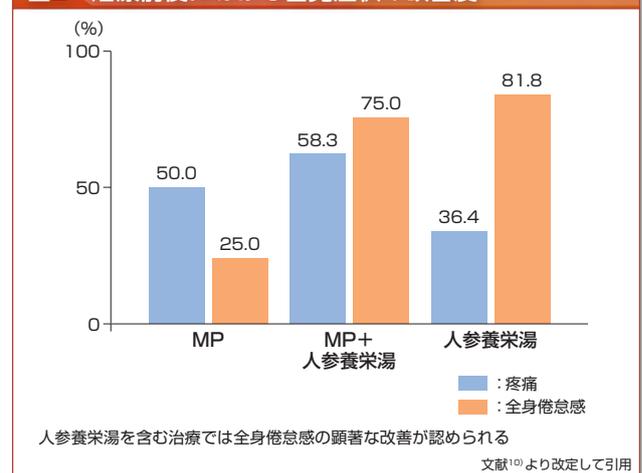


図2 治療前後における自覚症状の改善度



にRANTES、sEセレクトイン、PAI-1、PDMPに有意差がみられたが、その改善の程度はMP群よりもさらに顕著であった。加えて、MP単独群では有意差がみられなかったVCAM-1、Ang-2、VEGFに関してもMP+人參養榮湯群では有意差がみられた。これらの結果は、人參養榮湯がMPの効果を増強している可能性を強く示唆している。今回MMに対する特異的な治療効果の指標として、また免疫グロブリンの変動についても検討したが、治療前後における免疫グロブリンの改善がMP+人參養榮湯群で極めて顕著であった。

MP+人參養榮湯群で免疫グロブリンの改善や特殊バイオマーカーの改善が認められた明確なメカニズムについては不明であるが、ひとつの可能性としてはNK細胞の関与が考えられた¹⁸⁾。NK細胞の有効性は、これまでにMM症例においても示されており¹⁹⁾、新規MM治療薬であるレナリドマイドについてもNK活性をあげることが以前に報告されている²⁰⁾。人參養榮湯についてはMMでの報告はないものの、これまでに肺がんマウスや健康人あるいは悪性グリオーマ患者でNK活性を上昇させていることが報告されている²¹⁻²³⁾。今回のわれわれの結果は、臨床的なデー

タとして非常に興味あるものであり、今後動物実験による確認の作業等を行ってみたい価値が十分にあるものと考えられた。なお、今回MM患者の自覚症状の改善についても検討を行ったが、人參養榮湯を含むレジメンでは、全身倦怠感の改善が顕著であり、MM以外の病態で過去に報告されている結果と同様であった^{24, 25)}。

まとめ

MMに対する新規治療戦略として、著者らが推奨している人參養榮湯を用いた新規治療法について紹介した。人參養榮湯を含むレジメンは、全身倦怠感の低下など自覚症状を顕著に改善するだけでなく、MMの病態に関わる様々なバイオマーカーを有意に改善させた。このことは、今後ますます増加傾向にある高齢者のMM症例に対しては、今回紹介した治療法が実施する価値がある治療法であることを示唆している。ただ本治療法もけっして確立されたものではないので、効果と安全性に配慮しながら、リスクとベネフィットを考慮した今後のさらなるデータ蓄積が必要であると思われる。

【参考文献】

- 1) Kyle RA, et al.: Genetic polymorphisms of EPHX1, Gsk3 β , TNFSF8 and myeloma cell DKK-1 expression linked to bone disease in myeloma. *Leukemia* 23: 3-9, 2009
- 2) Palumbo A, et al.: Multiple myeloma. *N Engl J Med* 364: 1046-1060, 2011
- 3) San Miguel JF, et al.: Bortezomib plus melphalan and prednisone for initial treatment of multiple myeloma. *N Engl J Med* 359: 906-917, 2008
- 4) Fayers PM, et al.: Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood* 118: 1239-1247, 2011
- 5) Oshima K, et al.: Clinical and pathologic findings in 52 consecutively autopsied cases with multiple myeloma. *Am J Hematol* 67: 1-5, 2001
- 6) Coppola A, et al.: Bleeding and thrombosis in multiple myeloma and related plasma cell disorders. *Semin Thromb Hemost* 37: 929-945, 2011
- 7) Yonekura K, et al.: Augmentation of host resistance to *Listeria monocytogenes* infection by a traditional Chinese medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to). *Immunopharmacol Immunotoxicol* 14: 165-190, 1992
- 8) Harada N, et al.: Influence of traditional Chinese herbal medicine, ren-shen-yang-rong-tang (Japanese name: ninjin-yoei-to) on the production of interleukin 6 from peripheral blood mononuclear cells and bone marrow adherent cells. *Int J Immunotherapy* 8: 141-145, 1992
- 9) Miura S, et al.: Protective effect of ren-shen-yang-rong-tang (ninjin-yoei-to) in mice with drug-induced leucopenia against *pseudomonas aeruginosa* infection. *Int J Immunopharmacol* 14: 1249-1257, 1992
- 10) Nomura S, et al.: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. *Curr Trends Immunol* 15: 19-27, 2014
- 11) Nomura S, et al.: Clinical significance of procoagulant microparticles. *J Intens Care* 3: 2-11, 2015
- 12) Chong BH, et al.: Management of thromboembolism in hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost* 33: 435-448, 2007
- 13) Belloni D, et al.: Angiopoietin-2 in bone marrow milieu promotes multiple myeloma-associated angiogenesis. *Exp Cell Res* 330: 1-12, 2015
- 14) Alexanian R, et al.: Treatment for multiple myeloma: combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA* 208: 1680-1685, 1969
- 15) Palumbo A, et al.: Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med* 366: 1759-1769, 2012
- 16) Petrucci MT, et al.: Bortezomib, melphalan, and prednisone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: a multicenter, open label phase 1/2 study. *Cancer* 119: 971-977, 2013
- 17) Martinez-Lopez J, et al.: Long-term prognostic significance of response in multiple myeloma after stem cell transplantation. *Blood* 118: 529-534, 2011
- 18) Ljunggren HG, et al.: Prospects for the use of NK cells in immunotherapy of human cancer. *Nat Rev Immunol* 7: 329-339, 2007
- 19) Shi J, et al.: Infusion of haplo-identical killer immunoglobulin-like receptor ligand mismatched NK cells for relapsed myeloma in the setting of autologous stem cell transplantation. *Br J Haematol* 143: 641-653, 2008
- 20) Shortt J, et al.: Thalidomide-analogue biology: immunological, molecular and epigenetic targets in cancer therapy. *Oncogene* 32: 4191-4202, 2013
- 21) 安富文典 ほか: 人參養榮湯の抗腫瘍効果およびその作用機序の検討. *Biotherapy* 10: 729-730, 1996
- 22) Kamei T, et al.: Response of healthy individuals to ninjin-yoei-to extract-enhancement of natural killer cell activity. *Am J Clin Med* 26: 91-95, 1998
- 23) 高橋 弘 ほか: 副作用軽減を目的とした悪性グリオーマに対する人參養榮湯併用化学療法の基礎的実験. *Biotherapy* 6: 382-383, 1992
- 24) 相磯嘉孝 ほか: 糖尿病神経障害に対する人參養榮湯の効果 -新規皮膚赤外線体温計「サーモフォーカス」による検討-. *新薬と臨牀* 56: 2028-2032, 2007
- 25) 海堀昌樹 ほか: ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人參養榮湯の併用効果の検討. *医学と薬学* 67: 445-447, 2012

人参養栄湯の造血系に対する作用

川喜多卓也、野本亀久雄： Prog. Med. 19: 2113-2121, 1999.

骨髄障害モデルである放射線照射マウスにおける血液系細胞の動態に対する人参養栄湯の作用を検討した。その結果、人参養栄湯は白血球系の回復作用も有しているが、血小板、赤血球系への回復促進作用も併せ持ち、幅広く造血系細胞の回復を促進した。今回の結果から、人参養栄湯の貧血の改善作用には、前駆細胞の増殖分化を促進する作用も重要な作用機序であることが示唆された。

はじめに

人参養栄湯は、人参、黄耆、白朮、茯苓、甘草、地黄、芍薬、当帰、桂皮、陳皮、遠志、五味子の12種の生薬からなり、効能・効果としては病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、寝汗、手足の冷え、貧血が記されている。漢方的には元気がない、気力がない、疲れやすい、食欲不振などの症候(気虚)と、顔色や皮膚につやがなく、かさかさして潤いがない、頭のふらつき、四肢のしびれ感などの症候(血虚)がある気血両虚を補う処方とされている。ここでは人参養栄湯の基礎的研究の中から骨髄障害モデルに対する作用を紹介して、特に貧血に対する作用を考えてみたい。

方法

マウスにX線(5Gy)を照射後、人参養栄湯エキス末1000mg/kgを30日間経口投与した。比較対照薬としてリコンビナントヒトG-CSFをマウスあたり2μgを30日間皮下投与した。経時的に末梢血の白血球、赤血球、血小板数を測定し、骨髄細胞中の赤芽球系前駆細胞BFU-Eは、メチルセルロース法でエリスロポエチン存在下10日間培養後のコロニー形成能として測定した。

結果

X線照射により、末梢血白血球は10日目に大きく低下し、30日目までほとんど回復しなかったが、G-CSF投与により20日目には照射前値をはるかに越える回復を認め、人参養栄湯投与によっても30日目に照射前値に近づく回復を見た。血小板数は10日目に大きく低下したが、30日目には自然回復を見た。G-CSF投与は自然回復と同様の経過であったが、人参養栄湯投与では20日目には照射前値を越える早期の回復が見られた(図1)。末梢血赤血球数は20日目以後軽度低下が見られたのみであったが、骨髄中の赤芽球系前駆細胞は10日目に大きく低下していた。30日後にはほぼ照射前値に自然回復し、G-CSF投与はこ

れをわずかに促進したのみであったが、人参養栄湯投与では20日目に既に照射前値を越える回復を見た(図2)。

考察

骨髄障害の治療に汎用されるG-CSFは、好中球系前駆細胞に作用して白血球を増加させるが、血小板、赤血球への作用はほとんどない。それに対して人参養栄湯は、白血球系の回復作用も有しているが、血小板、赤血球系への回復促進作用も併せ持ち、幅広く造血系細胞の回復を促進した。人参養栄湯の貧血の改善作用には、鉄欠乏性貧血などにおける鉄分の吸収促進などの寄与が想定されるが、前駆細胞の増殖分化を促進する作用も重要な作用機序であることが示唆された。

図1 放射線照射マウスの末梢血小板数に及ぼす人参養栄湯の効果

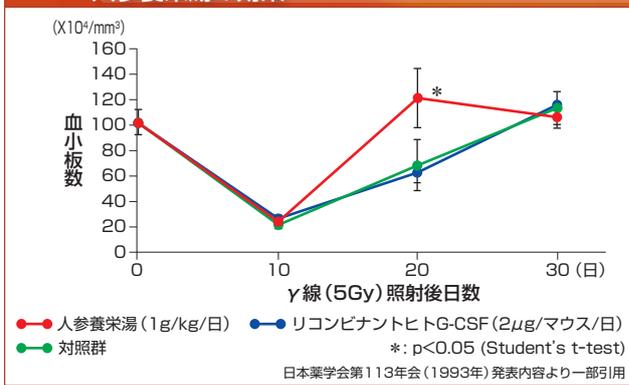
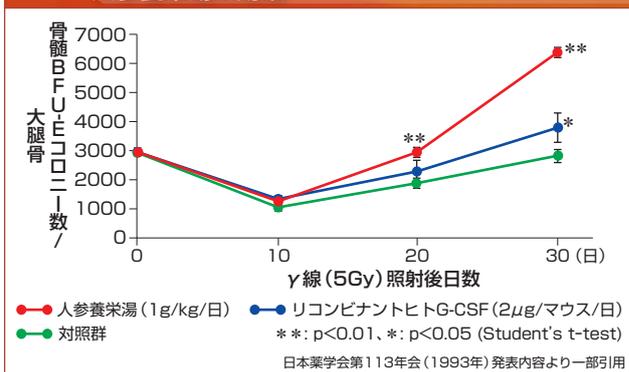


図2 放射線照射マウスの骨髄BFU-E数に及ぼす人参養栄湯の効果



貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する 人參養榮湯の有用性の検討

原著論文 林 天明: 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人參養榮湯の有用性の検討. 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003

天神介護老人保健施設/天神老健デイケアセンター(岡山県) 林 天明

骨粗鬆症の治療には、漢方製剤の臨床応用も試みられており、中でも人參養榮湯は貧血の適応も有し、“気血両虚”の改善を目的とした処方である。そこで、骨粗鬆症に対する一般的な治療に加えて人參養榮湯を1年間併用し、その有用性について対照群と比較検討したところ、人參養榮湯が骨粗鬆症の進展を抑える可能性が示唆され、また貧血改善効果も期待される結果となった。

Keywords 人參養榮湯、骨粗鬆症、貧血症、赤血球

はじめに

骨粗鬆症は、低骨量かつ骨組織の微細構造が変化したため、骨が脆く骨折しやすくなった病態である。以前よりさまざまな漢方製剤の臨床応用が試みられており、八味地黄丸^{1, 2)}や当帰芍薬散²⁾、加味帰脾湯³⁾などの使用例について報告されている。小山⁴⁾は閉経後の骨粗鬆症に対する漢方療法について、“全身的な個体の活性化をはかる意味で、漢方薬の使用と、骨への直接効果を期待したビタミンD₃やカルシトニンなどの併用は、臨床的に試みられても良い方法と思われる”と述べている。

人參養榮湯は、“気血両虚”の改善を目的として用いられる漢方薬で、貧血の適応も有する。今回、貧血傾向を伴う骨粗鬆症患者に対し、ビタミンD₃製剤やカルシトニンに加えて、人參養榮湯を1年間併用し、その有用性について対照群との比較検討を行ったので報告する。

対象と方法

対象は、腰痛や背部痛を訴えて当院^{*}外来を受診した閉経後の女性で、フォトデンシトメトリー(digital image processing: DIP法)による骨密度(Σ GS/D)およびその若年成人平均値に対する比(YAM値比)等から骨粗鬆症と診断された患者のうち、貧血傾向のある39例とした。このうち人參養榮湯の服用に同意が得られた23例を人參養榮湯併用群とし、他の16例を対照群として比較検討を行った。対照群の基礎治療薬としては、ビタミンK₂(メナテロノン・グラケー®)、活性型ビタミンD₃製剤(アルファカルシドール・ワンアルファ®)、カルシトニン製剤(エルカトニン・エルシトニン®)の常用量を用い、人參養榮湯併用

群にはこれらの薬剤とともにカネボウ人參養榮湯エキス細粒(EK-108、1回2.5g、1日3回)を併用した。治療観察期間は12ヵ月とし、骨密度(Σ GS/D)、赤血球数、ヘモグロビン値を治療前後で比較した。

結果

1. 患者背景

対象患者の年齢は、人參養榮湯併用群が 81.7 ± 11.7 歳(70~90歳)、対照群が 81.0 ± 11.0 歳(68~90歳)であった。

2. 骨密度(Σ GS/D)の変化

対照群では骨密度の治療前値が 1.90 ± 0.18 mmA/Lであったのに対し、治療後は 1.82 ± 0.23 mmA/Lと有意($p < 0.05$)な低下が認められた。一方、人參養榮湯併用群では治療前 1.88 ± 0.19 mmA/L、治療後 1.89 ± 0.24 mmA/Lと、骨密度の低下は認められなかった(図-①)。

3. 赤血球数の変化

対照群の赤血球数は治療前 $356.9 \pm 27.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ に対し、治療後 $360.7 \pm 28.6 \times 10^4/\text{mm}^3$ と変化は見られなかった。一方、人參養榮湯併用群では治療前 $353.5 \pm 31.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ から治療後 $369.2 \pm 37.4 \times 10^4/\text{mm}^3$ と有意($p < 0.05$)に赤血球数が増加した(図-②)。

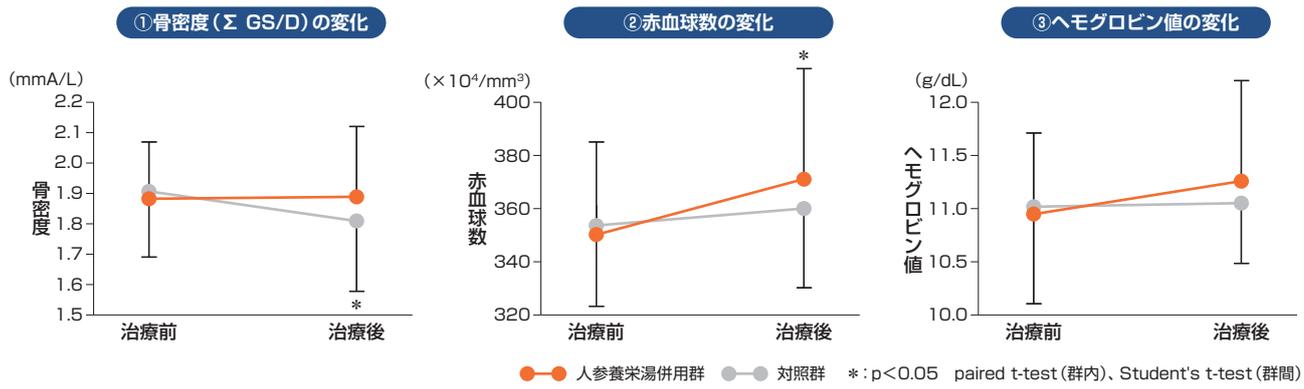
4. ヘモグロビン値の変化

対照群のヘモグロビン値は治療前 11.0 ± 0.7 g/dLに対し、治療後 11.1 ± 0.5 g/dL、人參養榮湯併用群では治療前 11.0 ± 0.8 g/dLに対し、治療後 11.3 ± 0.9 g/dLで、両群とも有意な変化は認められなかった(図-③)。

5. 安全性

治療期間中に人參養榮湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

図 各測定値の変化



考察

骨粗鬆症の治療の目的は、骨折リスクの軽減にあるが、そのリスクは患者の生活習慣などの影響を受けることも多く、治療法や予防法もより適切な方法の組み合わせを考える必要がある⁵⁾。また、高齢患者では多くの合併症や愁訴を有している場合が多く、並行してQOLを高める治療も求められる。このような場合、患者を総合的に診て、しかも多愁訴に対応可能な「心身一如」の漢方薬が有用な場合も少なくない。

漢方薬では、経験的に閉経期から老年期の腰痛、下肢痛、しびれなど骨粗鬆症と関係が疑われる症状に有効な処方が多く知られており、高齢者では八味地黄丸、牛車腎気丸などの「補腎剤」がよく用いられている。また、虚証の患者には、身体を栄養滋潤しさまざまな生体機能を賦活する「補剤」が適応となる。人參養榮湯(表)も補剤に属し、疲労倦怠・体力低下の改善とともに、食欲不振、貧血、手足の冷え、寝汗などを改善する薬剤である。

今回、人參養榮湯の1年間の併用で、対照群でみられた骨密度の有意な低下がみられなくなり、人參養榮湯が骨粗鬆症の進展を抑える可能性が示唆された。また、赤血球数の有意な増加が認められ、貧血改善効果も期待された。これらの作用機序の詳細は不明だが、左雨ら⁶⁾はラット後肢脛骨を用いた漢方製剤の骨密度に対する影響の基礎的研究で、海綿骨が豊富で骨量の増減が明確に反映される近位部骨幹端(metaphysis)3mm部分の骨密度が、黄耆を含む人參養榮湯および黄耆建中湯で有意に増加したと報告しており、その作用はエストロゲンとは異なるとしている。また西村ら⁷⁾は、骨粗鬆症に対する漢方薬の作用機序の可能性として、桂皮の骨塩量減少阻止を挙げている。黄耆、桂皮を配合した漢方薬は人參養榮湯のほかにも多数あり、本剤の作用を配合生薬の薬理作用で置き換えるにはやや無理があるが、作用機序を考察する上においては興味深い知見である。

人參養榮湯を貧血に使用した報告は多く^{8, 9)}、貧血の有意な改善とともに不定愁訴も改善することが認められており⁹⁾、増血養分の吸収促進効果や骨髓造血系幹細胞賦活

作用などの薬理作用が関与している可能性が考えられる¹⁰⁾。人參養榮湯により患者の食物の栄養吸収能が向上し全身的な栄養状態が改善され、また、併用薬剤の吸収率を向上させることにより骨密度の低下が抑制されたことも考えられる。東洋医学的にみれば、人參養榮湯は貧血のみならず患者の気力低下を改善させ、行動も活発化させるとき、これらの総合的な作用により骨粗鬆症の改善に寄与したものと考えられる。

今回は特に貧血傾向を有する閉経後の骨粗鬆症患者を対象としたが、更年期から老年期にかけての医療は常に全身を診る医療が要求されており、全身的な効果が期待される漢方製剤の本領域への応用は今後とも検討されるべき課題といえる。

表 人參養榮湯の構成生薬と1日分配量

生薬名	配合量	生薬名	配合量
日局オウギ(黄耆)	1.5g	日局ジオウ(地黄)	4.0g
日局ニンジン(人參)	3.0g	日局ジャクヤク(芍薬)	2.0g
日局ビャクジュツ(白朮)	4.0g	日局トウキ(当帰)	4.0g
日局ブクリョウ(茯苓)	4.0g	日局オンジ(遠志)	2.0g
日局カンゾウ(甘草)	1.0g	日局チンピ(陳皮)	2.0g
日局ケイヒ(桂皮)	2.5g	日局ゴミシ(五味子)	1.0g

【参考文献】

- 1) 林 公一 ほか: 産婦人科領域における骨粗鬆症予防に対する漢方薬(八味地黄丸)の効果について. 漢方と最新治療 1: 262-264, 1992
- 2) 小山嵩夫 ほか: 婦人科における骨粗鬆症に対する漢方治療の試み. 産婦人科漢方研究のあゆみ 8: 94-102, 1991
- 3) 金井成行: 骨粗鬆症に対する加味帰脾湯の効果. 日東医誌 49: 59-66, 1998
- 4) 小山嵩夫: 骨粗鬆症と漢方治療. 産婦人科治療 63: 203-207, 1991
- 5) 山口 徹 ほか編: 今日の治療指針2002年版: 674-676, 2002
- 6) 左雨秀治 ほか: 生薬黄耆を含む漢方薬の骨に対する効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 19: 86-90, 2002
- 7) 西村 進 ほか: 特集 婦人科疾患 現代医学の立場から 更年期障害・骨粗しょう症の漢方医療法. 現代東洋医学 13: 186-191, 1992
- 8) 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 9) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 10) 川喜多卓也 ほか: 人參養榮湯の免疫薬理作用とその臨床応用. Prog. Med. 19: 2113-2121, 1999

[本稿は、「漢方と最新治療」に掲載された文献を一部改訂し、著作権に配慮し許可を得て掲載したものです]
※原著論文執筆時: 福山市農業協同組合 常金丸診療所(広島県)

インターフェロン投与中の貧血に対する 人参養栄湯の効果

医療法人 岩本内科医院 院長 岩本 昭三

ペグインターフェロンとリバビリン製剤の併用療法により、C型慢性肝炎治療の治癒率は飛躍的に向上した。しかし、貧血などの副作用で治療を中断せざるを得ない症例も少なくない。併用療法中に貧血を呈したC型慢性肝炎患者に、造血機能の改善、特に貧血の改善に効果を有する人参養栄湯を処方したところ、併用療法終了時まで11例中6例に貧血改善効果を認め、予定通りに治療を継続することのできた10例中9例にウイルス学的著効が得られた。

Keywords C型慢性肝炎、貧血、人参養栄湯

はじめに

C型慢性肝炎は、自然にはほとんど治癒せず、肝臓や肝硬変に進行するやっかいな病気で、日本人の約2%、200万人がこの病気に罹患しているものと思われる。近年、週1回のペグインターフェロンとリバビリン製剤の併用療法で、2型なら半年の投与で約80%が治癒し、治りにくい1型高ウイルス群でも、1年から1年半の投与で50%以上が治癒する時代となったが、貧血をはじめ血球減少症やうつ等の副作用で中断せざるを得ないケースも少なくない。人参養栄湯は基礎的研究より造血機能の改善、特に貧血の改善に効果があると報告されている¹⁾。今回、併用療法中の貧血に人参養栄湯を投与したところ、貧血が改善し最後まで治療を続けることができ、C型慢性肝炎が治癒した症例を経験したので報告する。

対象と方法

当院にてペグインターフェロンアルファ-2b(以後、PEG-IFN)とリバビリン(以後、RBV)の併用療法(以後、PEG-IFN/RBV 治療)中に貧血を呈したため、クラシエ人参養栄湯エキス細粒(KB-108 7.5g/日)を処方したC型慢性肝炎の患者21例のうち、PEG-IFN/RBV治療を終了した11例を対象に、治療開始時～終了後の血液学的検査値の推移を調査した。患者背景を表1に示す。

表1 対象症例の背景

症例数	11例
年齢	56.1±8.8歳(44~71歳)
性別	男性5例、女性6例
PEG-IFN/RBV治療期間	47.3±16.6週(23~75週)
KB-108投与日数	326.5±258.0日(36~783日)

結果

PEG-IFN/RBV治療開始時→KB-108投与開始時→治療終了時→治療終了6ヵ月後に至るまでの赤血球(RBC)、白血球(WBC)、ヘモグロビン(Hb)および血小板(PLT)の平均値の推移を表2に示す。何れもPEG-IFN/RBV治療により減少したが、KB-108の投与後はその減少が抑制される傾向が認められた。Hbの推移に注目すると、図1に示すようにKB-108投与後は11例中6例でPEG-IFN/RBV治療終了時まで減少が抑制された。

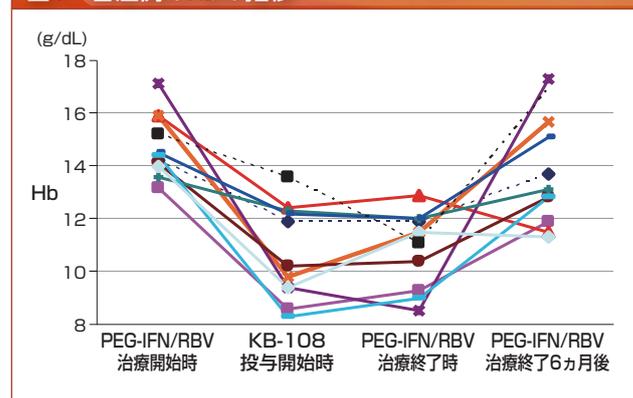
11例中1例はPEG-IFN/RBV治療が無効のため24週で終了したが、10例が予定通りのPEG-IFN/RBV治療を継

表2 血液検査所見の推移

	PEG-IFN/RBV 治療開始時	KB-108 投与開始時	PEG-IFN/RBV 治療終了時	PEG-IFN/RBV 治療終了6ヵ月後
RBC (万/ μ L)	446.7±34.9	327.3±64.2	332.5±53.5	436.1±57.1
WBC ($\times 10^9$ / μ L)	55.5±16.6	34.8±10.9	38.9±13.9	57.9±19.1
Hb (g/dL)	14.7±1.2	10.7±1.8	10.9±1.4	13.8±2.1
PLT (万/ μ L)	16.5±3.6	14.3±4.9	15.2±5.7	17.6±4.6

n=11 mean±SD

図1 各症例のHbの推移



続することができ、うち9例でSVR (sustained virological response : ウイルス学的著効) が得られた。

症例：71歳 女性

【現病歴】 昭和36年出産時に輸血の既往あり。平成13年、C型慢性肝炎に対して、IFN治療を受けるも治癒せず、平成18年3月より、PEG-IFN/RBV治療を開始した。

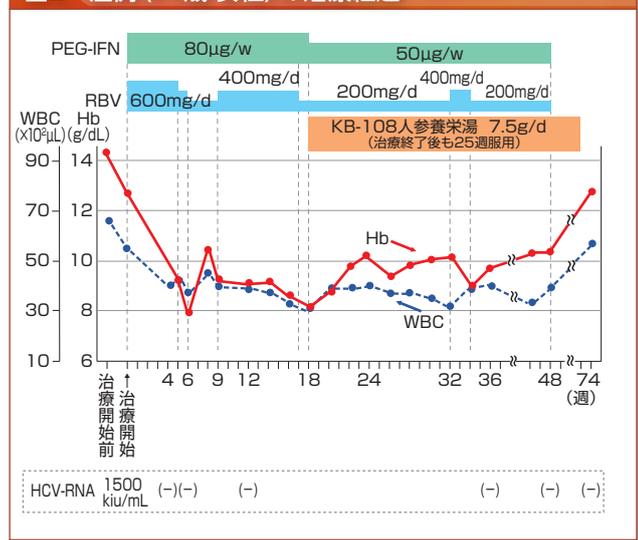
【検査データ】 WBC 5400/ μ L、RBC 363 万/ μ L、Hb 12.7g/dL、PLT 15.4万/ μ L、AST 53IU/L、ALT 63IU/L、HCV抗体 (+)、グループ2、HCV-RNA 定量 1500KIU/mL。

【経過】 PEG-IFN/RBV治療開始後の経過を図2に示す。

体重(52kg)と年齢を考慮してPEG-IFN 80 μ g、RBV 600mgで開始した。4週後、HCV-RNAは陰性となったが貧血が進行し、5週後にはHbが9.3g/dLに低下した。RBVを400mgに減量するも、6週後には7.9g/dLとなったため、RBVを200mgに減量した。

その結果、貧血の改善傾向がみられたのでRBVを400mgに増量したところ、貧血は再度悪化し、WBCも18週後に3000/ μ Lに減少した。そこで、RBVを200mgに減量するとともにPEG-IFNも50 μ gまで減量し、KB-108を追加投与したところ、24週にはHbは10g/dLへと回復し、その後PEG-IFN 50 μ g、RBV 200mgで48週まで延長投与可能であった。結果、C型慢性肝炎は治癒しえた。

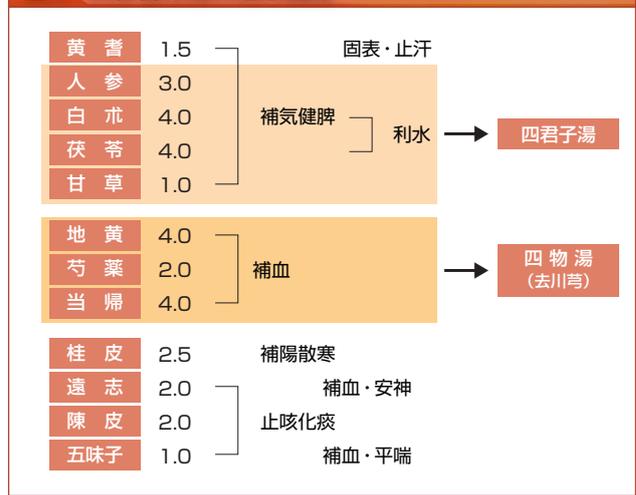
図2 症例(71歳 女性)の治療経過



週1回のPEG-IFN/RBV併用療法は、従来のIFN単独療法に比して、飛躍的にC型肝炎の治療率を向上させた。しかし、貧血などの副作用で中断せざるをえない患者も多くいる。特に日本人女性は、貧血、血球減少で中断しなければならないケースが多く問題となっている。テラプレビルによる3剤併用療法も始まり、さらなる治療率向上が期待されているが、貧血はさらに多いと報告されており、心疾患などの合併症の悪化防止も含め、いかに貧血などの副作用に対処するかが大きな問題となっている。

人参養栄湯(KB-108 図3)は基礎的研究から造血作用を有することが明らかにされており、本症例のようにIFNの貧血に投与された臨床報告もすでに存在する²⁾。当院では155例の併用療法を行ってきたが、そのうち21例にKB-108を投与し、11例でPEG-IFN/RBV治療が終了したため経過を検討したところ、11例中6例に貧血改善効果を認めた。今年からテラプレビルの3剤併用療法が始まり、さらに貧血に対する治療が重要となりKB-108の効果が期待できる。なお、KB-108を投与した21例に大きな副作用はなかった。提示した症例はPEG-IFN/RBV治療で貧血が強く出て中断も考えられたが、RBVの早めの減量とKB-108で48週まで継続投与が可能となり、C型肝炎が治癒した。PEG-IFN/RBV治療を中断すればほとんどの症例が治癒しないことを考えるとKB-108の効果は大きいと判断できる。今後さらに検討を加える予定である。

図3 人参養栄湯の処方構成



考察

肝癌は世界で第3位の癌死亡の原因である。その80%はB型、C型肝炎ウイルスに關与しており、ウイルス対策は重要な肝癌の一次予防とされている。

特に日本ではC型肝炎ウイルスの關与する肝癌が多く、約32,000人の癌死亡の70%近くがC型肝炎ウイルスによるもので、C型肝炎を治すことは重要な肝癌予防法である。

【参考文献】

- 川喜多卓也 ほか: 人参養栄湯の免疫薬理作用とその臨床応用. Prog. Med, 19: 2113-2121, 1999
- Motoo Y, et al.: Herbal medicine Ninjinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in chronic hepatitisC: A randomized controlled trial. World J Gastroenterol 11: 4013-4017, 2005

人參養榮湯 (太平惠民和劑局方)

新宿海上ビル診療所 室賀 一宏 日本TCM研究所 安井 廣迪

組成 人參 3、当歸 4、芍薬 2~4、地黄 4、朮 4、茯苓 4、桂枝 2.5、黄耆 1.5~2.5、陳皮 2~2.5、遠志 1.5~2、五味子 1~1.5、甘草 1~1.5

主治 気血両虚、心神不寧 **効能** 益気養血、寧心安神

プロフィール

人參養榮湯は、『和劑局方』痼冷門に、「淳祐新添方」として収録されている。淳祐は南宋の理宗の時代の元号で、1241~1252年である。一方、『三因極一病証方論(三因方)』(1174)には、「養榮湯」の名で、同じ内容の処方が記されている。それゆえ、一般には『和劑局方』が初出のように思われているが、最初にこの処方を世に出したのは『三因方』である。中国ではその後も重用され、日本でも江戸時代初期から馴染みの深い処方、昭和の漢方復興期にも、重要処方の一つとして取り上げられている。なお、『聖濟總録』と『温疫論』にも同名の処方があるが構成は異なる。

方解

人參養榮湯は、十全大補湯去川芎、加遠志、陳皮、五味子と考えることができる。人參・茯苓・白朮・甘草は四君子湯で、黄耆を加えて気血生化の源である脾の働きを強めて気を補い、熟地黄・当歸・芍薬は四物湯から理気活血昇散の川芎を除いたもので(本方は昇散の必要はない)、諸臟腑の陰液と血を補う。遠志と五味子は安神作用と化痰作用を併せ持ち、痰飲の停滞を治す。また遠志はその安神作用によって不安感・健忘などの精神症状を改善する。陳皮は理気することによって補液薬が脾胃に停滞するのを防ぎ、桂枝は通陽し、冷えを改善する。

四診上の特徴

矢数はその著の中で、「毛髮脱落し、顔色光沢なく枯燥、心悸亢進、不眠、健忘症などを目標にして用いる。病後の衰弱・産後の衰弱・結核症の衰弱などに応用する」と述べている¹⁾。また、『漢方と漢薬』誌に以下のようにまとめている²⁾。

- ① 肺結核、津液涸れて、皮膚乾燥し発熱著しからず、自汗盗汗なく腹力甚しく虚弱ならざるものによし。
- ② 肋膜炎、腹膜炎の慢性のものにて皮膚乾燥し、便稍々硬きものによし。下利するものは注意を要す。
- ③ 遺精、津液乾燥して本方証を呈するものには竜骨を加える。

- ④ 産後の衰弱、産後の肥立ち悪しきものによし。
- ⑤ 腫瘍の壊症、悪液質の傾向あるものに用ゆ。
- ⑥ 病後衰弱、諸熱性病後衰弱甚しきものによし。即ち大熱解して後毛髮枯れ、健忘などあるものに良し。

使用上の注意

人參養榮湯には、糖尿病患者の血糖管理で使用されるマーカーである1,5-AGを含有しているため、服用中に1,5-AGが偽高値を呈することがある。その他、薬疹の報告がある。

臨床応用

人參養榮湯は、慢性消耗性疾患で衰弱が進行したものに広く応用される。以下の如くである。

① 悪性腫瘍

各種悪性腫瘍の治療において、化学療法や放射線治療と併用した報告が多数みられる。副作用の全身倦怠感や食欲不振等の予防や症状軽減に用いられる。

玉舎らは、婦人科癌30例の術後、放射線療法または化学療法を受けたものを対象として人參養榮湯を投与した結果、自覚症状の改善度は改善以上40%、やや改善以上66%で、主治医による全般改善度は43%、やや改善以上70%であったと述べている。さらに加療中本方を併用することで白血球減少が有意に抑制され、加療後使用すると白血球数の改善傾向が認められたという³⁾。大原らはテガフルの投与を受けている192例を対象に、テガフル単独群、漢方薬併用群に分け検討した。有用度の判定で有用以上は、人參養榮湯群48.2%、単独群18.4%と有意差が認められた。自覚症状では、人參養榮湯群は悪心・嘔吐、便秘不整、意欲の亢進、疲労倦怠感に効果がみられたと述べている⁴⁾。

② 血液疾患

人參養榮湯は、骨髄異形性症候群(MDS)の一部を含めた貧血や血小板減少性紫斑病などに応用されている。

宮崎らの多施設共同研究において、120例の成人の再生不良性貧血(AA)に対し人參養榮湯を用いた報告では、やや有効以上が投与8週で12.3%、16週で20.0%であった。

さらに、重症度別では重症例や軽症例より中等症例で著明な造血効果がみられた。また著効例では3血球系全てにおいて増加を認めたと述べている⁵⁾。さらにAAとMDSの不応性貧血に対して人參養榮湯を用い、赤血球系と血小板系に改善をみた報告もある⁶⁾。

安東は、副作用で鉄剤が内服できない貧血に対する人參養榮湯の効果の研究を⁷⁾、また柳堀らは子宮筋腫の過多月経による貧血に対する効果の研究をそれぞれ報告している⁸⁾。

熊木は、人工関節術施行時の自己血貯血において人參養榮湯事前内服群と非内服群を比較した結果、自己血貯血時にエリスロポエチン(EPO)製剤、経口鉄剤に人參養榮湯を併用することにより貯血後の貧血傾向を和らげる可能性が示唆されたと報告している⁹⁾。その他、血小板減少性紫斑病にも使用され、血液透析の患者の腎性貧血ではEPO低反応性貧血に用いられる¹⁰⁾。

③ 肝疾患

丁らは、C型肝炎抗体陽性患者38例に対し人參養榮湯を投与した結果、9例でHCV抗体の陰転化やウイルスの陰転化を、8例でウイルス量の低下もしくはトランスアミラーゼの改善を認めたと報告している¹¹⁾。その他の検討で、食欲不振や全身倦怠感などの自覚症状は高頻度で改善し、血小板数とγ-GTP、ヘパプラスチンテストが有意に改善したとの報告もある¹²⁾、¹³⁾。

④ 末梢循環障害・冷え症

人參養榮湯は、冷え症やレイノー現象に対しても有効である。原因不明のレイノー現象のみならず、全身性強皮症

(SSc)や混合性結合組織病(MCTD)などにも使用され、単にレイノー現象が軽快するのみならず、冷えなどの自覚症状や血流の改善なども観察されている。

田村ら、田中ら、矢野ら、田辺、矢久保らの興味深い報告がある¹⁴⁻¹⁸⁾。

⑤ その他

大川らは、口腔乾燥感を訴えた13例に対し人參養榮湯を4週間投与したところ、著効1例、有効8例、やや有効2例、不変2例、悪化無しであったと述べている¹⁹⁾。またドライアイに用いた福田らの報告によると、点眼薬に人參養榮湯を併用することにより、自覚症状のみならず一部検査所見も改善したと述べている²⁰⁾。西川らは、人參養榮湯は高脂血症に対し臨床的有用性があると述べ²¹⁾、吉川らは、前立腺肥大症術後患者の体力回復に対する本方の有用性を検討している²²⁾。五味淵らは、男性不妊症への効果を検討し、精子濃度、運動率ともに改善をみた述べている²³⁾。赤澤は、人參養榮湯により、糖尿病患者の冷感・しびれ感・倦怠感など自覚症状の改善をみたと報告している²⁴⁾。井口らは、多発性硬化症に対して人參養榮湯を投与した結果、CD8系T細胞の増加がみられ再発予防効果の可能性が示唆されたと述べている²⁵⁾。山本は、アルツハイマー型痴呆に人參養榮湯を投与した結果として、本方が何らかの役割を果たすことを示唆している²⁶⁾。小野らは、人參養榮湯が非侵襲的陽圧換気(NPPV)からの離脱に寄与した一例を報告している²⁷⁾。熊木は、整形外科領域で、人參養榮湯の術後感染に及ぼす影響について報告している²⁸⁾。

【参考文献】

- 1) 矢数道明: 臨床応用漢方処方解説. p682 創元社 大阪 1981
- 2) 矢数道明: 後世要方解説. 漢方と漢薬 6: 292-311, 1939
- 3) 玉舎輝彦 ほか: 人參養榮湯投与による婦人科癌術後患者で抗癌剤投与中または放射線療法中の自覚症状および血液所見に及ぼす影響. 新薬と臨床 44: 889-894, 1995
- 4) 大原 毅 ほか: 補中益気湯, 人參養榮湯のテガフルとの併用療法に関する有用性の検討. 薬理と治療 21: 4423-4434, 1993
- 5) 宮崎 保 ほか: 再生不良性貧血に対する人參養榮湯(EK-108)の臨床的有用性. 臨床医薬 10: 2591-2603, 1994
- 6) 名越温古 ほか: 難治性貧血に対する人參養榮湯の効果. 日東医誌 46: 269-277, 1995
- 7) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. 日東医誌 50: 461-470, 1999
- 8) 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 9) 熊木昇二: 人參養榮湯の自己血貯血時における貧血予防効果. 漢方と最新治療 14: 167-172, 2005
- 10) 秋山真一郎 ほか: 腎性貧血に対する人參養榮湯の効果の検討. 臨床血液 48: 1070, 2007
- 11) 丁 宗鐵 ほか: C型慢性肝炎に対する人參養榮湯の効果. 和漢医薬学雑誌 11: 428-429, 1994
- 12) 古屋 実 ほか: C型慢性肝炎の全身倦怠感・食欲不振の改善に対する人參養榮湯の効果. JAMA(日本語版)別冊付録 17: 48-49, 1996
- 13) 岩田 郁 ほか: 肝硬変症に対する人參養榮湯の投与 -とくに血小板減少への効果について-. 臨床と研究 72: 746-750, 1995
- 14) 田村多繪子 ほか: 膠原病患者のレイノー現象に対するツムラ人參養榮湯エキス顆粒の効果. 皮膚科における漢方治療の現況 9: 40-48, 1997
- 15) 田中政彦 ほか: 混合性結合組織病に対する人參養榮湯の有用性について. 日東医誌 45: 351-357, 1994
- 16) 矢野倫子 ほか: 強皮症患者の冷水負荷試験に対する人參養榮湯の影響. 漢方と最新治療 10: 250-252, 2001
- 17) 田辺恵美子: レイノー症状に対する人參養榮湯の効果. JAMA(日本語版)別冊付録 13: 49, 1992
- 18) 矢久保修嗣 ほか: 人參養榮湯の「冷え」に対する改善作用の検討. 漢方と最新治療 6: 385-390, 1997
- 19) 大川周治 ほか: 口腔乾燥症に対する人參養榮湯の臨床効果. Prog. Med. 21: 1037-1039, 2001
- 20) 福田恭江 ほか: ドライアイに対する人參養榮湯の効果. あたらしい眼科 12: 1427-1430, 1995
- 21) 西川哲男 ほか: 高脂血症に対する人參養榮湯の臨床的有用性の検討 -単独投与による効果およびプロブコール併用投与による効果-. 臨床医薬 11: 235-244, 1995
- 22) 吉川裕康 ほか: 前立腺肥大症術後患者の体力回復に対する人參養榮湯の有用性 -虚実証判定スコアを用いた臨床効果の検討-. 日東医誌 49: 617-622, 1999
- 23) 五味淵秀人 ほか: 人參養榮湯の男性不妊症への効果. 産科と婦人科 61: 1028-1030, 1994
- 24) 赤澤好温: 人參養榮湯による糖尿病患者の自覚症状の改善. 現代東洋医学 16: 124-133, 1995
- 25) 井口貴子 ほか: 多発性硬化症に対する人參養榮湯投与によるCD8系T細胞の増加と再発予防効果. 漢方と免疫・アレルギー 14: 75-83, 2000
- 26) 山本孝之: アルツハイマー型痴呆の漢方療法. 現代医療学 11: 80-86, 1996
- 27) 小野頭人 ほか: 人參養榮湯が非侵襲的陽圧換気(NPPV)からの離脱に寄与した一例. 日東医誌 60: 348, 2009
- 28) 熊木昇二: 人參養榮湯の術後感染に及ぼす影響. 日東医誌 56: 205, 2005

日本標準商品分類番号 875200

Kracie

twice or three times a day 選べるやさしさ

漢方製剤

ニンジンヨウエイトウ

薬価基準収載

クラシエ 人參養榮湯 エキス細粒

KB-108



EK-108



効能・効果

病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血

用法・用量

通常、成人1日7.5g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。

組成・性状 本薬1日量(7.5g)中

日局ニンジン	3.0g	日局ジオウ	4.0g	日局ケイヒ	2.5g	日局オンジ	2.0g
日局トウキ	4.0g	日局ビャクジュツ	4.0g	日局オウギ	1.5g	日局ゴミシ	1.0g
日局シャクヤク	2.0g	日局ブクリョウ	4.0g	日局チンピ	2.0g	日局カンゾウ	1.0g

上記の混合生薬より抽出した人參養榮湯エキス粉末6,700mgを含有する。

添加物として日局ステアリン酸マグネシウム、日局軽質無水ケイ酸、日局結晶セルロース、含水二酸化ケイ素を含有する。

淡かっ色〜かっ色の細粒で、特異なおいがあり、味はわずかに苦くて甘い。

使用上の注意

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 著しく胃腸の虚弱な患者〔食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等があらわれることがある。〕
- (2) 食欲不振、悪心、嘔吐のある患者〔これらの症状が悪化するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、患者の証(体質・症状)を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。
- (2) 本剤にはカンゾウが含まれているので、血清カリウム値や血圧値等に十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。
- (3) 他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1) カンゾウ含有製剤	偽アルドステロン症があらわれやすくなる。また、低カリウム血症の結果として、ミオパシーがあらわれやすくなる。(「重大な副作用」の項参照)	グリチルリチン酸は尿管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が促進されることが考えられる。
(2) グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤		

4. 副作用

本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度は不明である。

(1) 重大な副作用

- 1) 偽アルドステロン症：低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察(血清カリウム値の測定等)を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。

- 2) ミオパシー：低カリウム血症の結果としてミオパシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、脱力感、四肢痙攣・麻痺等の異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。
- 3) 肝機能障害、黄疸：AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明
過敏症 注1)	発疹、発赤、掻痒、蕁麻疹等
消化器	食欲不振、胃部不快感、悪心、嘔吐、腹痛、下痢等

注1) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。[使用経験が少ない]

8. 臨床検査結果に及ぼす影響

本剤の投与により、血中AG(1,5-アンヒドロ-β-グルシトール)が増加する可能性がある。

9. その他の注意

湿疹、皮膚炎等が悪化することがある。

取扱い上の注意

- 貯法：直射日光をさけ、吸湿注意。開封後は密栓保存。
- 使用期間：3年(使用期限は外箱・ラベルに表示)

承認番号

(61AM) 3510

承認年月日

1986年6月24日

製造販売元

クラシエ製薬株式会社
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

包装

- KB-108：3.75g×28包、3.75g×168包
- EK-108：2.5g×42包、2.5g×294包、500g

薬価収載

2007年7月

販売開始

2007年7月

発売元

クラシエ薬品株式会社
〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

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」 <http://www.kampoyubi.jp>

■詳細は添付文書をご参照ください。使用上の注意の改訂に十分ご注意ください。

※2010年7月改訂
2007年7月作成