

phil 漢方

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第1回)

人參養栄湯がこれからの 高齢者医療を変える

～人參養栄湯によるフレイルの予防と治療～

漢方臨床レポート

- ▶ 疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する
人參養栄湯の検討
- ▶ 婦人科悪性腫瘍治療後の更年期様症状に対する
漢方薬治療の可能性の検討
- ▶ 眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果
－CFFによる検討－

CONTENTS

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第1回)

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える ～人參養栄湯によるフレイルの予防と治療～ … 3

フレイル漢方薬理研究会 代表世話人/鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授 乾 明夫

▶ 漢方薬理・最前線

八味地黄丸 ① … 9

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

▶ 特別寄稿

がん緩和医療と人參養栄湯ーより良き支持療法を目指して … 13

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 乾 明夫

▶ 漢方臨床レポート

疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する 人參養栄湯の検討 … 18

医療法人財団額田記念会 額田記念病院 整形外科 漆原 信夫

【文献レビュー】

婦人科悪性腫瘍治療後の更年期様症状に対する 漢方薬治療の可能性の検討 … 21

大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室 澤田 健二郎

【文献レビュー】

眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果 ーCFFによる検討ー … 24

ほしあい眼科 星合 繁

▶ BASIC RESEARCH

加味逍遙散の冷えに対する有用性検討 … 26

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 青木 やよい、道原 成和、韓 立坤、藤田 日奈

▶ 特別企画 医局紹介

鹿児島大学 漢方薬理学講座の新たな取り組み … 28

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座

特任教授 乾 明夫、特任講師 安宅 弘司、特任助教 宇都 奈々美

【訂正とお詫び】

No.68の「当院における漢方診療の実践」において誤りがありました。訂正してお詫びいたします。

● p.27【参考文献】内

誤) 1) 柳原茂人 ほか: 皮膚の科学 9: 81-86, 2010 → 正) 1) 柳原茂人 ほか: 皮膚の科学 9 増刊15: 81-85, 2010

本誌記事は執筆者の原著あるいは発表に基づいており、記事の一部に医療用漢方製剤の承認外の記載が含まれています。
医療用漢方製剤の使用にあたっては、各製剤の添付文書などをご覧くださいませようお願いします。

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第1回)

人参養栄湯が これからの 高齢者医療を変える ～人参養栄湯によるフレイルの予防と治療～

▶ プロフィール **乾 明夫 先生** フレイル漢方薬理研究会 代表世話人
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

- 1978年 3月 神戸大学医学部 卒業
- 1978年 6月 神戸大学医学部附属病院 医員(研修医)に任用
- 1984年 7月 神戸大学医学部 助手に任用
- 1997年12月 神戸大学医学部附属病院 講師に任用
- 2000年 1月 神戸大学医学部 助教授に任用
- 2001年 4月 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子講座 消化器代謝病学分野(旧二内科) 助教授に任用
- 2004年10月 神戸大学病院 糖尿病代謝内科 診療科長に任用
- 2005年 1月 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 行動医学分野(現 心身内科学分野) 教授
及び鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター 心身医療科 診療科長に任用
- 2009年 4月 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 健康科学専攻長に任用
- 2012年 7月 鹿児島大学病院 漢方診療センター長に任用
- 2018年 4月 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授に任用

世界に先駆けて超高齢社会に突入したわが国において、フレイル(frailty)が注目されている。フレイルは健康な状態と要介護状態の間に位置する病態であり、高齢化に伴う筋力低下などの身体的な問題だけでなく、認知機能障害や抑うつなどの精神・心理的な問題、さらには独居や経済的困窮などの社会的な問題をも含んでいるというように、多彩な要因が複雑に関与しており、その対策は容易ではない。フレイルに対する漢方による介入の可能性を検討し、これからの高齢者医療の発展に寄与することを目的に、『フレイル漢方薬理研究会』が発足した。

そこで本誌では、今号より同研究会の世話人をお招きし、ご専門のお立場からフレイルと漢方について語っていただく。第1回は、本研究会の代表世話人でもある鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授の乾明夫先生に本研究会の概要と今後について伺いました。

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～人參養栄湯によるフレイルの予防と治療～

I フレイルについて

I-1 超高齢社会におけるフレイルが注目されています。

乾 高齢化は先進諸国で急速に進行していますが、中でもわが国は今や世界でも冠たる長寿国であり、2050年には65歳以上の高齢者が全人口の40%になると予測されています。成熟した社会が構築されることは決して悪いことではありません。しかし、健康寿命と平均寿命との差が約10年と言われ(図1)、要介護認定者はすでに600万人を超えています。高齢化はわが国における医療や社会保障制度などさまざまな分野で非常に大きな問題となっています。

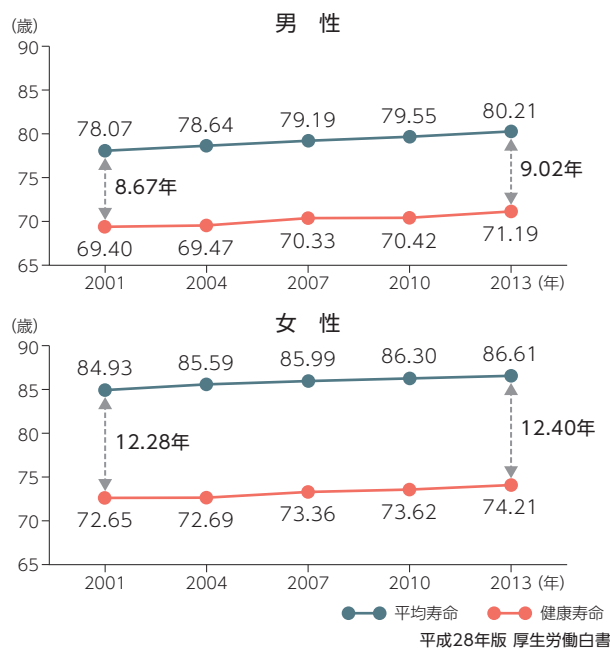
高齢化に伴う身体の変化の一つに、骨格筋萎縮(サルコペニア; Sarcopenia)と相対的な体脂肪量の増加が生じやすくなることがあげられます。サルコペニアで運動が制限されるようになると徐々に周囲からも孤立してしまい、ひいては認知機能障害や抑うつが出現するというように、あらゆる機能が低下して要介護状態に陥ります。このように、“動けない”ことが大きな問題となっているのです。

そこで注目されている病態がフレイル(frailty)であり、健康長寿をもたらすためにはフレイルへの治療介入、さらには発症予防が重要となります。

I-2 フレイルとはどのような状態ですか。

乾 フレイルは、健康な高齢者と要介護者の間に位置する

図1 | 平均寿命と健康寿命の推移



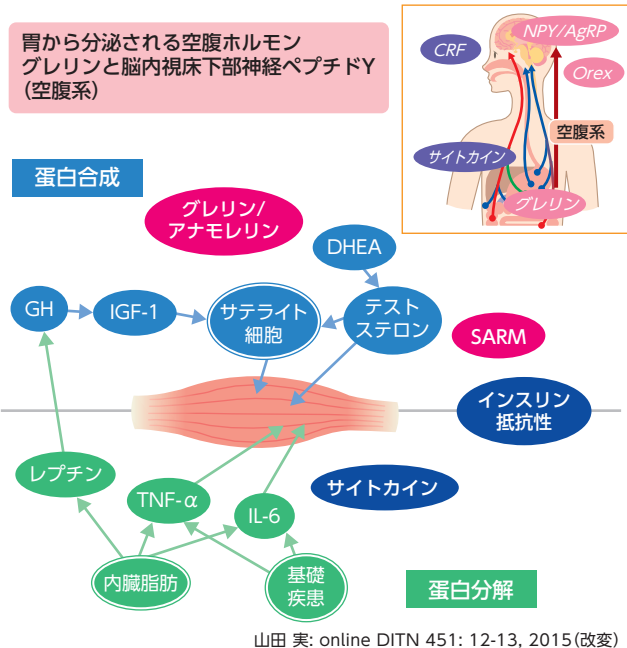
病態であり、その根幹をなすのがサルコペニアです。かつて、サルコペニアは疾患に伴う悪液質の診断において注目されてきましたが、近年では加齢に伴うサルコペニアが注目されています。加齢に伴うサルコペニアは、成長ホルモン-インスリン様成長因子1(GH-IGF1)系や性ホルモンの低下を背景に、運動などの生活習慣や運動器疾患により発症し、骨格筋量や筋力の低下にいたります(図2)。悪液質もサルコペニアを根幹とする病態ですが、がんなどの慢性消耗性疾患による炎症性サイトカインの関与が明らかであり、骨格筋だけでなく体脂肪量の減少もきたします。

フレイル、サルコペニア、悪液質は重なる部分もありますが、フレイルは身体だけでなく、認知機能障害や情動障害も含む“心身のシンドローム”であり、心身症の側面も有しています。また、肥満・過栄養を根幹とするメタボリックシンドロームとの共通点がある一方で、痩せの病態も含みます。このようにフレイルは、かなり広範な病態であると言えます(図3)。

フレイルは、超高齢社会における重要なキーワードの一つですが、まだメタボリックシンドロームのように広く一般に浸透していません。その背景には、診断基準が統一されつつある一方で、糖尿病におけるHbA1cのような確固たる指標がないこと、さらにフレイルの病態を改善する治療薬がないことがあげられます。

私は、フレイルの発症原因は“空腹系の老化”であり、フレイルの根底に食欲の低下があると考えています。しかし、西洋医学は食欲を増進させる治療を得意とはしていません。

図2 | 骨格筋萎縮(サルコペニア)のメカニズムとグレリンの関与



Ⅰ 西洋医学でフレイルを予防・治療することは難しいですか。

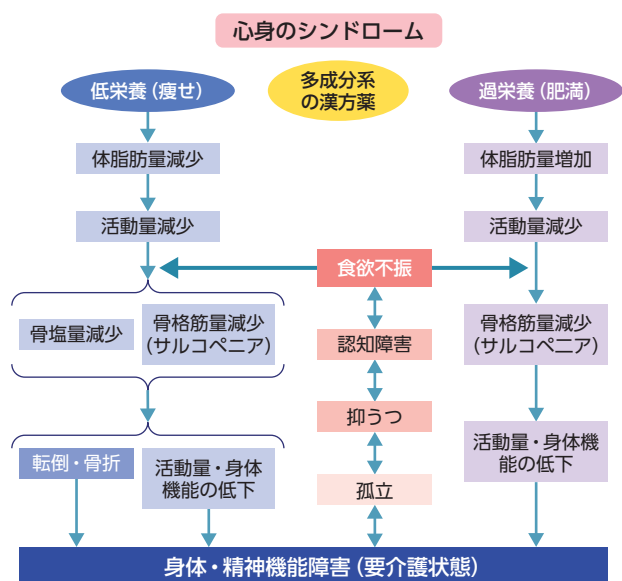
乾 西洋医学は感染症を制圧するなど、われわれの健康に多大な貢献をしてくれました。しかし、超高齢社会ではその限界が露呈されてきたことも事実です。なぜなら、高齢化によって複数の疾患が集簇するようになり、西洋医学が得意とする疾患個々への対応という従来の考え方では治療が立ち行かなくなってきたからです。

付随する問題に「ポリファーマシー」があります。高齢患者さんはご自身の体調に不安を抱いていろいろな診療科を受診され、訴える症状ごとにお薬が処方されます。ところが、多くの薬剤を服用することが食欲不振や便秘などの消化器症状を引き起こします。さらにアレルギーや肝障害はもちろんのこと、とんでもない副作用をも引き起こすことがあります。

最近、西洋医学に対する反省ともいえるべき、注目すべき記事がNatureに掲載されました。高齢化はわが国が一步先んじていますが、欧州においても平均寿命と健康寿命の差は経年的に拡大しています(図4)。原著では、“今まで人類が経験したことのないような、高齢者が増加した世界であり、多くの国で社会・ヘルスケアのシステムは危機に瀕している状態である”と述べているのです。

ではこの状態を、手を拱いて見ていてよいものか。この論文では“Geroprotector(老化防止薬)を速やかに開発して臨床応用せよ”、と述べています。さらに驚くことに、Geroprotectorの候補物質が200以上もあるということで、まさに現在の危機的状況を物語っています。

図3 | フレイルカスケード/サイクル



Morley JE, et al.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
Morley JE.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 8: 523-526, 2017(改変)

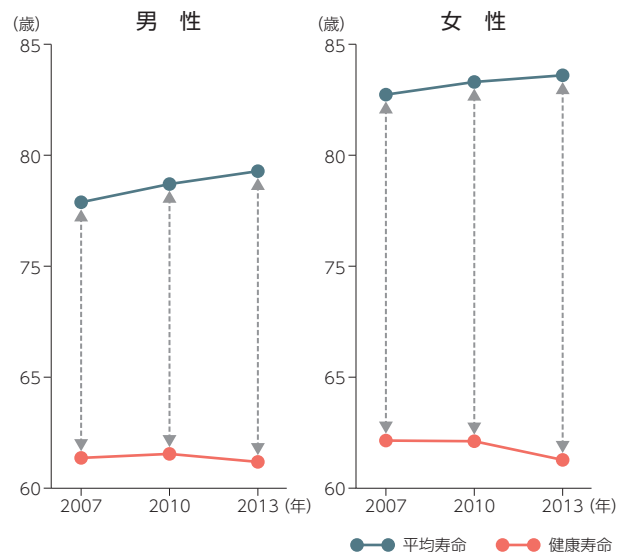


Ⅱ フレイルに対する漢方の可能性

Ⅰ わが国には、漢方という手段があります。

乾 われわれはすでに強力なGeroprotectorを手に入れています。それが“未病を治す”漢方なのです。漢方は古来より予防医学に大きな力点を置く、健康長寿の医学として発展してきました。西洋医学には疲労感や食欲不振をターゲットとした治療薬、そしてサルコペニア、フレイルの治療薬・予防薬

図4 | 平均寿命と健康寿命の推移(欧州)



“今まで人類が経験したことのないような、高齢者が増加した世界であり、多くの国で社会・ヘルスケアのシステムは危機に瀕している状態である”

COMMENT 14 February 2018, nature(改変)

人參養榮湯がこれからの高齢者医療を変える～人參養榮湯によるフレイルの予防と治療～



がありません。しかし、漢方はフレイルの治療はもちろんのこと、フレイルの発症にも介入できるという利点があります。

漢方は多成分系でいろいろな効果を有するという特徴があります。つまり、一剤で複数の症状に対応できる利点があるので、漢方を医療に活用することはポリファーマシーの解決にもつながります。

しかも、われわれは良質で安価、安定供給される漢方薬を保険診療下で使用できます。この強力な武器をフレイルの発症予防、治療介入に活用しない手はありません。

― 漢方はフレイルに対してどのようにアプローチするのですか。

乾 フレイルの根幹をなすのはサルコペニアであり、その背景として重要なのが食欲不振です。そして、食欲不振の根底にあるのが老化に伴うグレリンと神経ペプチドY (NPY)の空腹系の減弱です。

グレリンが食欲とともに骨格筋萎縮を改善することは知られていますが、空腹系に作用する薬剤は今のところ、悪液質の治療薬として開発中のグレリン受容体作動薬にその可能性がありそうだ、という程度です。ところが、われわれが注目している人參養榮湯にはグレリン-NPY系に複数の作用点を有する強力な食欲促進作用が示唆されており、さらにグレリンを動かすところから骨格筋萎縮も改善する可能性が示唆されています。

漢方はメカニズムベースの西洋医学になかなか馴染まな

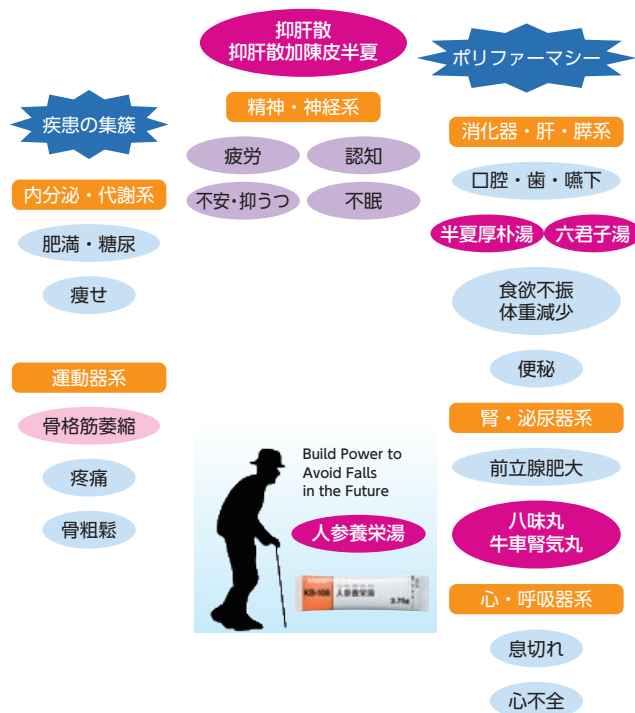
い面もありました。反面、「証」に随って使うので、食欲不振や倦怠感といった、いわばフレイル、プレフレイルの治療薬・予防薬になりうると思います。漢方も今までに蓄積されている基礎・臨床におけるエビデンスは少なくありませんし、これから蓄積されていくエビデンスも含めて、老化のメカニズムの中に落とし込みながら、さらにフレイルに応用できる可能性があると考えています。

漢方薬は“古い”薬ですが、漢方によるフレイルの発症予防・治療介入に関わるような大きなエビデンスが生まれるようになれば、ひょっとしたらフレイルの克服が大きな課題となっている高齢者医療において、むしろ時代を先取りしている“新しい”薬の可能性もあると思っています(図5)。

― フレイルに対する人參養榮湯の可能性について解説をお願いします。

乾 私は数ある漢方薬の中でも“最強の補剤”と称される人參養榮湯が、フレイルの発症予防と治療介入において最も有力なお薬だと思っています。フレイルは、多彩な疾患と症状を呈する心身のシンドロームですが、人參養榮湯には不安・抑うつ、不眠や認知機能障害、食欲不振だけでなく、骨格筋萎縮や骨粗鬆の抑制、動脈硬化の改善、肝線維化抑制といった臓器の保護作用が報告されています。人參養榮

図5 | 超高齢社会のフレイルと漢方



乾 明夫 先生 ご提供

湯は造血幹細胞など幹細胞の増殖・分化を促進することはすでに明らかにされていますが、肝臓の線維化抑制も、恐らく肝臓の幹細胞を刺激していることが考えられます。われわれも、人參養栄湯が間葉系幹細胞の増殖・分化を促進することを確認しています。

人參養栄湯はこのように、再生医療にも関わるような一面を有していることから、フレイルへの効果も十分に期待できると考えています。たとえば、人參のギンセンノシドが老化モデルSAMP8マウスの認知機能を改善することが確認されています。また、ヒト早発老化症候群モデル(klotho/Jcl)を用いた実験で、人參養栄湯の投与により寿命の延長とリンパ球数の低下や精巣の萎縮を改善するなど、人參養栄湯は“若返り”にも寄与している可能性が示唆されています。

漢方は長年の歴史と多くの使用実績があります。歴史の古い西洋薬でもその歴史はせいぜい100年程度ですが、人參養栄湯には1000年超の長い歴史があります。さらに、がん緩和医療における実績もあります^{*1}。いわば、最も重度な全身状態の低下例に用いられるお薬、長年の実績があるお薬であり、安心して使うことができます。

このように人參養栄湯には非常に大きな可能性があり、西洋医学の目から見ても、フレイルの第一選択薬になりうると考えています。

III フレイル漢方薬理研究会について

Ⅰ 研究会の概要についてご紹介をお願いします。

乾 私は六君子湯の薬効解明の研究など、長年、漢方の研究を行ってきました。また、本学附属病院 漢方診療センターでも診療をしてきました。その中で、超高齢社会における喫緊の課題であるフレイルに対する漢方の可能性を検討することが必要と考えていました。そして、基礎と臨床が一体となって、多彩な切り口からの検討を進めることを目的に、2016年11月に『フレイル漢方薬理研究会』を発足しました。

本研究会は、基礎・臨床それぞれのスペシャリストである12名の“良き仲間”で構成されています(図6:次頁参照)。各世話人がそれぞれのご専門の立場から多角的かつ多面的に検討されることで、フレイルの全体像が浮き彫りにされることが期待されます。さらに、本研究会では今後、フレイルと人參養栄湯の基礎・臨床のエビデンスを発信してまいります。そして発信した情報に対する広く多くの先生方からのご意見やご助言、またご提言をわれわれが吸収し、次の研究・発信につなげるというプロセスを繰り返してい

きたいと思っています。本研究会の成果は、広くフレイルを啓蒙することにつながり、漢方治療の有用性の再認識にもつながると思います。

世話人会では、できるだけ全体を見渡ししながら同じ土俵で十分に議論を重ね、そしてお互いの意思の疎通を十分に図り、遠慮なく問題点を指摘し合いながら次に向けて一つずつ課題を克服していきたいと考え、発足以降、頻回に開催しています。

Ⅱ 研究会世話人とそれぞれの研究テーマについてご紹介をお願いします。

乾 現在の世話人と研究の概要をご紹介します。

- **乾 明夫 先生、網谷 真理恵 先生** 人參養栄湯の空腹系(グレリン-NPY系)に及ぼす影響について検討を進めています。が、今後は幹細胞の研究なども予定しています。臨床においては、高齢者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性の検討を進めています。
- **武田 宏司 先生** 生薬によるSirtuin1(Sirt1)遺伝子発現とそのメカニズム、さらに人參養栄湯がSirt1に及ぼす影響を検討することで、人參養栄湯による健康長寿の実現の可能性を検討しています。
- **丸中 良典 先生** 人參養栄湯による間質液pH制御を介した糖尿病・アルツハイマー型認知症の発症予防法について、現在は糖尿病における間質液pHに人參養栄湯がどのように影響するかを検討しています。
- **矢田 俊彦 先生** グレリン-NPYの空腹軸の電気生理学的な検討から、人參養栄湯がどのように作用しているかを確認し、さらに成分の同定についても検討しています。
- **大澤 匡弘 先生** がんで加齢のモデルを用いて、サルコペニアをどのようなメカニズムで改善していくのかということ突き止め、さらに人參養栄湯の効果を明らかにしていく予定です。
- **上園 保仁 先生** 人參養栄湯のフレイルに対する作用機序の解明をテーマに、培養細胞でのグレリン誘導について研究を進める予定です。
- **加島 雅之 先生** 人參養栄湯が入院患者さんの退院後の予後に及ぼす影響を検討しています。さらに加島先生には、東洋医学の専門家の立場から、東洋医学的な視点からのご助言をいただいています。
- **相良 博典 先生** フレイル・悪液質をきたす代表的な疾患であるCOPDに伴う体力低下、疲労倦怠、食欲不振に対する人參養栄湯の効果を検討しています。
- **櫻井 孝 先生** コグニティブフレイルに対して人參養栄湯が

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～人參養栄湯によるフレイルの予防と治療～

どのように影響するか、患者さんの運動機能、認知機能、情動を総合的に評価することを目的とした臨床研究を行っています。

● 寺山 靖夫 先生 脳卒中回復期の疲労倦怠、転倒に及ぼす人參養栄湯の影響について、臨床研究を進める予定です。とくに転倒の状況、転倒の軽減に人參養栄湯がどれくらい影響があるかを検討します。

● 高橋 隆二 先生 すでに、klotho/Jclを用いた検討をしています。さらに病理学的な検討も含めた詳細な解析を進めています。

Ⅰ 研究会のこれからについて伺います。

乾 本研究会はご紹介したように12名の世話人で構成しています。この組織を学会規模にまで早急に拡大するという考え方もあると思いますが、むしろ私は小回りの利くような現在の規模を維持しながら、インパクトの大きい成果を数多く発信していくことを優先したいと考えています。そして、活動の過程で組織が徐々に拡大していくようなになればよいと思っています。「船頭多くして船山に登る」にならないよう、現在の世話人をコアに、実質的な組織として徐々に輪を広げたいと考えています。

そして、フレイルという超高齢社会における大きな課題を克服し、健康長寿社会を招来する可能性のある人參養栄湯を糧に、“新たな風”を吹かせたい、そしていつかは“大きな風”となって、これからの高齢者医療に大きく貢献し、さらには超高齢社会におけるわが国のシステムや制度さえも

変えるような原動力になればよいと思っていますし、それができると確信しています。

本研究会は現在、医学領域でのみの展開にとどまっていますが、さらに機能性食品も含めた食と健康はもちろん、医学以外の分野などとの連携、海外との共同研究なども考慮しながら、まずは幅広く情報発信することで、あらゆる可能性を見出してまいります。

Ⅱ 最後に読者へのメッセージをお願いします。

乾 本研究会から発信する情報に是非ご注目いただき、「こんなことも検討してほしい」というようなご提言を頂戴したいと思います。われわれは先生方のご提言に対し、着手できることから速やかに検討を開始し、その成果を先生方にフィードバックしてまいります。

本研究会では、年2回、学術集会^{※2}を開催しますので、読者の先生には是非、本会にご参加いただきたいと思います。また、フレイルに対してはチームでの対応が重要となるので、医療従事者の皆さんにもご参加いただけるよう、読者の先生からご紹介いただければと思います。

本研究会は、フレイルに対する人參養栄湯の有用性を解明するために、さまざまな切り口からの検討を進めてまいります。諸先生のご支援をいただきたいと願っております。

※1 本誌p.13～17をご参照ください。

※2 第2回フレイル漢方薬理研究会学術集会は、2018年8月4日(土)に名古屋、9月1日(土)に横浜で開催されます。

図6 | フレイル漢方薬理研究会の世話人



2018年2月7日、城山観光ホテルにて撮影

代表世話人

● 乾 明夫 先生 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

世話人

● 網谷 真理恵 先生 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 国際島嶼医療学講座 地域医療学分野 講師

● 上園 保仁 先生 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長

● 大澤 匡弘 先生 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

● 加島 雅之 先生 日本赤十字社熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長 (監事)

● 相良 博典 先生 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授

● 櫻井 孝 先生 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

● 高橋 隆二 先生 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

● 武田 宏司 先生 北海道大学大学院 薬学研究科 医療薬学分野 臨床病態解析学 教授

● 寺山 靖夫 先生 岩手医科大学医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野 教授

● 丸中 良典 先生 一財) 京都工場保健会 代表理事、立命館大学 創薬科学研究センター 客員教授

● 矢田 俊彦 先生 関西電力医学研究所 統合生理学研究所 統合生理学研究部 センター長

世話人は五十音順にて表記、ご所属は2018年7月1日時点

八味地黄丸 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

八味地黄丸の「方剤薬理シリーズ」^{1, 2)}は、1998年1、2月に発表されているので、本稿ではそれ以降およびそれに引用されていない八味地黄丸の基礎薬理論文についてまとめる。

正常動物での免疫賦活作用

Sakushimaら³⁾は、マウスに生薬から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約1倍、3倍、13倍量)を2日連続で経口投与し、その4日後に屠殺、小腸パイエル板を摘出し、リポ多糖(LPS)で刺激しながら72時間培養した。パイエル板細胞を回収し、ヒツジ赤血球(SRBC)と抗マウスIgA抗体またはタンパクA結合SRBCとともにチェンバー内で1または3時間培養し、プラーク形成細胞数を計測することで、抗SRBC特異的IgA産生細胞数と、非特異的IgA産生細胞数を測定したところ、八味地黄丸エキス中用量群から調製したパイエル板細胞での抗SRBC特異的IgA産生細胞数の有意な抑制と、全ての用量群から調製した細胞での非特異的IgA産生細胞数の有意な増加が認められた。

Terawakiら⁴⁾は、マウスに医療用八味地黄丸エキス原末(以下HJGとする)の多糖類分画物(ヒト常用量の約10倍量に相当)を7日連続して経口投与し、その後、腹腔に培地を注入、回収して腹腔内細胞を採取し、2時間の培養後、接着細胞(マクロファージ)をLPSとともに20時間培養した。対照群から調製したマクロファージと比較して、HJG投与群から調製したマクロファージからのNO産生量は、有意な高値を示した。非多糖類分画物ではその作用はみられなかった。

以上のことから、八味地黄丸に含まれる多糖類には腸管粘膜免疫系を賦活させる作用があることが推測された。

アジュバントを用いた免疫モデル

Furuyaら⁵⁾は、マウスにフロイドの完全アジュバント(CFA)に吸着させた卵白アルブミン(OVA)を腹腔内投与して免疫した。HJG(ヒト常用量の約10倍量)は免疫の1週間前から免疫の2週間後まで連日経口投与し、その後屠殺した。血清中のOVA特異的IgG_{2a}濃度は対照群と比較してHJG群では有意な低値、IgE濃度は有意な高値であった。摘出した脾臓から調製した細胞を培養し、OVAで刺激し

たときに培地中へ放出されるインターフェロン(IFN)- γ 量は、対照群と比較してHJG投与群で有意な低値であった。HJGを免疫前から免疫時まで経口投与し、その翌日に脾臓細胞および、それからNK1.1⁺細胞を除いた細胞(NK1.1⁻細胞)を調製し、抗CD3抗体で刺激しながら培養したときに培地中に放出されるIFN- γ 量およびインターロイキン(IL)-4量を測定したところ、脾臓全細胞では対照群と比較してHJG群でIFN- γ は有意な低値、IL-4は有意な高値であった。NK1.1⁻細胞ではHJG群で有意なIFN- γ 量の高値がみられた。マウスに水酸化アルミニウムゲルに吸着させたOVAを腹腔内投与して免疫し、HJGを免疫の当日から2週間連続経口投与したとき、血清中のOVA特異的IgE濃度は、対照群と比較してHJG投与群で有意な低値を示し、脾臓細胞をOVAとともに培養したときに培地中に放出されるIFN- γ 量は対照群と比較してHJG群で有意な高値を示した。以上のことから、八味地黄丸はTh1/Th2バランスをTh1側へシフトさせることにより、免疫を調節する作用を持つことが推測された。

自然発症自己免疫疾患(ループス腎炎)モデル

Furuyaら⁶⁻⁸⁾は、自己免疫疾患自然発症系MRL/lprマウスに、HJG(ヒト常用量の約10倍量)を1週間のうちの5日間、強制経口投与しながら4週間または8週間飼育した。8週間飼育したマウスでは、尿タンパク、摘出した腎臓中の免疫複合体量、腸間膜リンパ節(MLN)中の細胞数、そのうちのCD3⁺CD4⁻CD8⁻(DN) T細胞数、血清中の抗二本鎖DNA-IgG_{2a}抗体濃度は、対照群と比較してHJG群でいずれも有意な低値であった。MLN細胞を調製し、CD3⁺B220⁻細胞(T細胞)を集めて培養し、抗CD3抗体と抗CD28抗体で同時に刺激したときに産生されるIFN- γ 量は、対照群から調製した細胞と比較してHJG群から調製した細胞で有意な低値を示した。正常群として利用したC3Hマウスから調製した脾臓細胞と比較して、4週間飼育したMRL/lprマウスの対照群から調製した脾臓細胞では、MHCクラスII抗原提示細胞数が有意に増加していたが、HJG群から調製した細胞では有意な低値を示した。また、CD45R⁻MHCクラスII⁺細胞中のCD80陽性細胞数は、対照群と比較してHJG群では有意な低値を示した。CD45R⁻MHCクラスII⁺細胞を、抗CD40抗体とともに72時間培養

したときに培地中に放出されるIL-12p70濃度は、HJG群で有意な低値、IL-10濃度はHJG群で有意な高値を示した。

さらに、HJGを5日間連続経口投与後、2日間空けてさらに2日間投与し、翌日に屠殺する短期間のモデルで試験した。MLN細胞を調製、培養後、IL-18またはIL-12とIL-18を同時に作用させたときの細胞増殖反応と培地中に放出されたIFN- γ 濃度は、正常群として利用したC57BL/6マウスからのMLN細胞と比較して、MRL/lprマウスの対照群から調製した細胞では有意な高値を示したが、HJG群では有意な低値であった。

以上のことから、八味地黄丸は自己免疫疾患に対して有効であることが示唆された。

老化促進マウスでの免疫異常モデル

稲垣ら⁹⁾は、老化促進マウスSAMP1にHJG(ヒト常用量の約10倍量)を週5回、強制経口投与しながら20週間飼育した。そのときの尿タンパクと尿中抗一本鎖DNA(ssDNA)抗体量は、対照群と比較してHJG群で有意な低値を示した。八味地黄丸は老化に伴う自己免疫疾患を改善させる作用を持つ可能性が示唆された。

老化促進マウスでの骨粗鬆症モデル

Chenら¹⁰⁾は、老化促進マウスであるSAMP6にHJG(ヒト常用量の約1倍量)を自由飲水により投与させながら3ヵ月間飼育し、その後屠殺した。正常群として利用したSAMR1マウスと比較して対照群では、血清Ca濃度、全身骨密度(BMD)、大腿骨乾燥重量、大腿骨乾燥重量あたりのCa量とP量、大腿骨皮質骨の厚さ、大腿骨海綿骨骨梁相対面積、大腿骨骨幹部骨内膜面における骨の形成面の相対面積、脛骨骨幹部骨梁に含まれる骨芽細胞数においてそれぞれ有意な低値を、また脛骨骨梁での骨髄マスト細胞数の有意な高値を示したが、HJG群ではそれぞれ有意な回復がみられた。また、血清P濃度は正常群と対照群で差がなかったが、HJG群では有意な高値を示した。以上のことから、八味地黄丸は加齢に伴う骨粗鬆症に対して有効であることが示唆された。

卵巣摘出による骨粗鬆症モデル

Sassaら¹¹⁾は、ラットの卵巣を摘出し、その24週後からHJG(ヒト常用量の約6倍量)を1日1回経口投与しながら8週間飼育し、その後屠殺した。正常群と比較して卵巣摘出した対照群では、全脛骨におけるBMDは有意に低下していたが、HJG投与群では有意に回復していた。

Kaneharaら¹²⁾は、ラットの卵巣を摘出し、HJG(原本が製剤か不明、原本ならヒト常用量の約5倍量、製剤なら

約3倍量)を連日投与しながら8週間飼育し屠殺した。椎骨のBMDは、sham群と比較して対照群で有意に低下していたが、HJG投与群では有意な回復がみられた。

Chenら¹³⁾は、ラットの卵巣を摘出し、2ヵ月後からHJG(ヒト常用量の約1倍量)を自由飲水により投与しながら12週間飼育し、その後屠殺した。Sham群と比較して卵巣摘出群では、血清中の骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ5b(TRACP-5b)濃度の増加、脛骨骨幹部骨梁および脊椎骨梁のCT画像解析による骨密度(BV/TV、BMD)の低下と、骨梁間隔(Tb.Sp)、骨梁の表面近傍体積の変化に対する表面積の変化量(TBPF)の増加が認められたが、HJG群ではそれぞれ有意な改善が認められた。骨再吸収阻害薬であるアレンドロン酸とHJGを併用したときは、アレンドロン酸単独群でみられたBV/TVの有意な改善が、HJG併用群でさらに有意に改善した。

以上のことから、八味地黄丸はエストロゲン減少による骨粗鬆症に対して有効であり、アレンドロン酸と相乗作用を示すことが示唆された。

高血圧による腎障害モデル

Hirawaら¹⁴⁾は、食塩感受性Dahlラットを2%食塩食で6週間飼育し、その後、HJG(ヒト常用量の約3および12倍量)を混餌投与しながら5週間さらに飼育し、その後屠殺した。正常群では6週齢より11週間、0.3%食塩食で飼育した。正常群と比較して対照群では、高食塩食の開始後、血圧の上昇が認められたが、HJG群では高用量群ではHJG投与後1週目から、低用量群では3週後から有意な高血圧の抑制が認められた。正常群と比較して対照群では、有意な大動脈重量の増加、尿中クレアチニン(Cr)排泄量の減少、糸球体ろ過速度の減少、尿中プロスタグランディン(PG)E₂濃度/トロンボキサン(TX)B₂濃度の減少がみられたが、それらはHJG高用量群において有意な改善がみられた。尿中PGE₂の濃度は、正常群と比較して対照群において有意な高値がみられたが、HJG高用量群ではさらに有意な高値であった。腎組織学的評価では、糸球体硬化スコアおよび血管障害スコアにおいて、正常群と比較して対照群において有意な高値がみられたが、HJG低用量、高用量群ともに有意な改善が認められた。以上のことから、八味地黄丸は高血圧を抑制することにより腎保護作用を示すことが推測された。

糖尿病モデル

Luoら¹⁵⁾は、ラットにストレプトゾトシン(STZ)を静脈内投与し、HJG(ヒト常用量の約10倍量)を連日経口投与、毎週採血しながら4週間飼育した。正常群と比較してSTZを投与した対照群では、体重は1週から4週後まで有意な

低値、血糖値は1週から4週後まで有意な高値、血中インスリン濃度は2週後で有意な高値、4週後で低値、血中Cペプチド濃度は3週と4週後で有意な低値を示したが、対照群と比較してHJG群では、体重は3週と4週後で、血糖値は1週から4週後まで有意な回復、血中インスリン濃度は2週後で有意な低値と4週後で有意な高値、血中Cペプチド濃度は3週と4週後で有意な高値がみられた。

古屋ら¹⁶⁾は、インスリン抵抗性2型糖尿病モデルマウスであるKK-A^yマウスにHJG(ヒト常用量の約5、19倍量)を混餌投与しながら4週間飼育した。4週後の血糖値、血中TG濃度は、HJG両用量群で、血中遊離脂肪酸濃度とインスリン濃度は高用量群でのみ、有意な改善が認められた。その後、インスリンを腹腔内投与し1時間後、2時間後の血糖値の上昇は、HJG投与両群において用量依存的に有意に抑制された。

Kimら¹⁷⁾は、ラットにSTZを腹腔内投与し、その1週後から、生薬から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約0.5、1、2倍量)を連日経口投与しながら10日間飼育した。血糖値と尿タンパク、血清中および肝臓と腎臓のミトコンドリア画分中の過酸化脂質レベルは低用量群から、血中スーパーオキシド濃度は中用量から、血中糖化タンパク質濃度は高用量群において、用量依存的に有意な抑制が認められた。

Hirotaniら^{18、19)}は、ラットにSTZを静脈内投与した後HJG(ヒト常用量の約13倍)を混餌投与し、1週毎に採血しながら4週間飼育し、その後屠殺した。血糖値は、STZを投与しなかった正常群と比較して対照群では1~4週後で有意に増加したが、HJG投与群では1、3、4週後において有意な抑制がみられた。4週後の膵臓におけるインスリン量とアミラーゼ活性は、対照群と比較してHJG投与群において高値であった。肝臓のグルコーストランスポーター(GLUT)2発現量、ラット回腸でのスクラーゼとマルターゼ、腎臓でのアルドース還元酵素活性と、回腸の粘膜とDNA量、血漿中のグルカゴン様ペプチド(GLP)-2濃度は、STZを投与しなかった正常群と比較して対照群では有意な高値を示したが、HJG群では有意な改善を認めた。

Hirotaniら²⁰⁾は、2型糖尿病性Goto-KakizakiラットにHJG(ヒト常用量の約13倍)を混餌投与し、2週毎に採血しながら14週間飼育した。対照群と比較してHJG群では、投与開始5~14週目の体重で有意な高値と5、7~9、13週目の血糖値で有意な低値、1、4~14週目の血漿中のインスリン濃度と10~14週目の血漿中レプチン濃度で有意な高値を認めた。その後、絶食後にグルコースを経口投与する負荷試験を行ったところ、HJG群において1時間後の血糖値の低値と30分後の血漿中インスリン濃度の高値を認めた。

以上のことから、八味地黄丸はインスリン抵抗性の改善、小腸でのグルコースの吸収、肝臓でのグルコースの取り込みと腎臓でのソルビトール蓄積を抑制することで、糖尿病の症状を軽減し、酸化ストレスを予防する可能性が推測された。

糖尿病による呼吸器異常モデル

清原²¹⁾は、マウスにSTZを腹腔内投与し、その11日後から生薬から調製した八味地黄丸エキス(ヒト常用量の約10倍量)を連日経口投与しながら40日間飼育し、その後屠殺した。肺組織中のTNF- α 、IL-6、アンジオテンシンII受容体(AT)1a発現量は、正常群と比較して対照群で差はなかったが、八味地黄丸投与群においてTNF- α とAT1aは有意に増加、IL-6は有意に低下していた。またTh2マーカーGATA3発現量とTh1マーカーであるT-betの比は、正常群と比較して対照群で有意に増加したが、八味地黄丸投与群では有意な回復がみられた。脾臓組織でのAT1a発現量は、正常群と比較して対照群で有意に増加し、八味地黄丸投与群でさらに有意に増加した。またT-bet、Th17マーカーであるROR- γ t、制御性T細胞マーカーFoxp3発現量は、正常群と比較して対照群で有意に低下し、八味地黄丸投与群では有意な回復がみられた。以上のことから、八味地黄丸は高血糖に伴う呼吸器免疫異常に対して有用性を示すことが示唆された。

糖尿病による尿閉モデル

Tongら²²⁾は、ラットにSTZを静脈内に投与し、2週間後に八味地黄丸エキス製剤(台湾の製剤で、台湾でのヒト常用量とほぼ同じ)を1日3回、3日間投与し、屠殺した。血糖値は、正常群と比較して対照群で有意に増加していたが、八味地黄丸投与群では有意な抑制が認められた。膀胱を摘出し、平滑筋のマグヌス装置でKClに対する収縮反応を記録した。ムスカリン性アセチルコリン(Ach)受容体(M)作動薬であるアレカイジンプロバルギルエステルによる収縮反応は、正常群と比較して対照群から調製した膀胱平滑筋では有意な高値を示したが、八味地黄丸投与群からの膀胱平滑筋では有意な改善が認められた。膀胱でのM₂受容体発現量は、正常群と比較して対照群では有意な高値を示したが、八味地黄丸投与群では有意な抑制がみられた。以上のことから、八味地黄丸は糖尿病時の膀胱の過剰な収縮反応をムスカリン性Ach受容体を介して改善する作用を示すことが推測された。

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)
正常動物での 免疫賦活作用	Sakushima ³⁾	C3Hマウス(♂) (7~8週齢, $n = 5 \sim 6$)	生薬から調整したエキス 0.1、0.2、1.0g/kg/日 経口投与(2日間)	抗SRBC特異的IgA産生細胞数(中用量: ↓) 非特異的IgA産生細胞数(全用量: ↑)
	Terawaki ⁴⁾	ICRマウス(♂) (5週齢, $n = 4 \sim 5$)	HJG ヒト常用量の 10倍量経口投与(7日間)	腹腔マクロファージのNO産生量(↑)
アジュバンドを用い た免疫モデル	Furuya ⁵⁾	C57BL/6マウス(♀) (9週齢, $n = 4 \sim 6$)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(3、2週間)	CFA免疫: IgG _{2a} 濃度(↓) IgE濃度(↑) IFN- γ 量(↓) 免疫初期のIFN- γ 、IL-4産生は NK1.1 ⁺ 細胞に依存 alum免疫: IgE濃度(↓) IFN- γ 量(↑)
自然発症自己免疫 疾患モデル	Furuya ⁶⁻⁸⁾	MRL/lprマウス(♀) (8週齢, $n = 6 \sim 9$)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(4、8週間) (短期間モデル: 5日間+2日後 2日間)	尿タンパク、免疫複合体量、CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻ (DN)T細胞数、抗二本鎖DNA-IgG _{2a} 抗体濃度、 IFN- γ (↓) IL-12p70(↓) IL-10(↑) 短期間の投与モデル: IFN- γ (↓)
老化促進マウスでの 免疫異常モデル	稲垣 ⁹⁾	SAMP1マウス(♀) (12週齢, $n = 7$)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(20週間)	尿タンパク、ssDNA抗体量(↓)
老化促進マウスでの 骨粗鬆症モデル	Chen ¹⁰⁾	SAMP6マウス(♀) (2ヵ月齢, $n = 15$)	HJG 1.0g/kg/日 経口投与(3ヵ月間)	BMD、骨量、骨芽細胞数、血清P(↑) マスト細胞数(↓)
卵巣摘出による 骨粗鬆症モデル	Sassa ¹¹⁾	SDラット(♀) (9週齢, $n = 8$)	HJG 0.5g/kg/日 経口投与(8週間)	全脛骨のBMD(↑)
	Kanehara ¹²⁾	SDラット(♀) (10週齢, $n = 7$)	HJG原末が製剤か不明 0.41g/ラット/日 経口投与(8週間)	椎骨のBMD(↑)
	Chen ¹³⁾	SDラット(♀) (6ヵ月齢, $n = 10$)	0.05% HJG含有 飲水投与(12週間)	血清TRACP-5b濃度、BV/TV、BMD、Tb.Sp、 Tb.Pfの改善 併用によりアレンドロン酸の作用(↑)
高血圧による 腎障害モデル	Hirawa ¹⁴⁾	Dahl Sラット(不明) (6ヵ月齢, $n = 8$)	HJG 0.4、1.6% 混餌投与(5週間)	高血圧、大動脈重量(↓) 尿中Cr排泄量、 糸球体ろ過速度、尿中PGE ₂ /TXB ₂ 濃度(↑) 糸球体硬化スコア、血管障害スコア(↓)
糖尿病モデル	Luo ¹⁵⁾	Wistarラット(♂) (6週齢, $n = 6$)	HJG原末が製剤か不明 経口投与(4週間)	体重、血中Cペプチド(↑) 血糖値(↓) 血中インスリン濃度回復
	古屋 ¹⁶⁾	KK-A ^y マウス(♀) (5週齢, $n = 9$)	HJG 0.5、2.0g/kg/日 混餌投与(4週間)	血糖値、血中TG(全用量: ↓) 血中遊離脂肪酸、インスリン濃度(高用量: ↓)
	Kim ¹⁷⁾	Wistarラット(♂) (120~130g, $n = 7$)	生薬から調整したエキス 0.05、0.1、0.2g/kg/日 経口投与(10日間)	血糖値、尿タンパク、過酸化脂質(全用量: ↓) 血中SOD濃度(中・高用量: ↓) 血中糖化タンパク質濃度(高用量: ↓)
	Hirotsani ^{18、19)}	Wistarラット(♂) (180~190g, $n = 5 \sim 6$)	HJG 1% 混餌投与(4週間)	血糖値(↓) インスリン、アミラーゼ(↑) GLUT2発現量、回腸のスクラーゼとマルターゼ、 腎臓のアルドース還元酵素活性、 回腸の粘膜とDNA量、血漿中GLP-2濃度(↓)
	Hirotsani ²⁰⁾	GKラット(♂) (180~190g, $n = 5$)	HJG 1% 混餌投与(14週間)	血糖値(↓) 体重、インスリン、レプチン(↑) GLU負荷試験で血糖値(↓) インスリン(↑)
糖尿病による 呼吸器異常モデル	清原 ²¹⁾	C57BL6Jマウス(♂) (8週齢, $n = 8$)	生薬から調整したエキス 1.0g/kg/日 経口投与(40日間)	肺TNF- α 、AT1a(↑) IL-6、GATA3/T-bet(↓) 脾臓AT1a、T-bet、ROR- γ t、Foxp3(↑)
糖尿病による 尿閉モデル	Tong ²²⁾	Wistarラット(♂) (8~10週齢, $n = 8$)	台湾の製剤 0.78g/kg/日 経口投与(3日間)	膀胱平滑筋収縮反応、M ₂ 受容体発現量(↓)

【参考文献】

- 1) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 八味地黄丸(1). 漢方医学 22: 23-28, 1998
- 2) 鳥居塚和生: 方劑薬理シリーズ 八味地黄丸(2). 漢方医学 22: 58-64, 1998
- 3) Sakushima J, et al.: Effects of Hachimi-jio-gan on immunoglobulin A producing cells in Peyer's patch by oral administration. Biol Pharm Bull 20: 1175-1177, 1997
- 4) Terawaki K, et al.: The effects of crude polysaccharide fractions of 4 kinds of Kampo-hozai administered orally on nitric oxide production by murine peritoneal macrophages. Biol Pharm Bull 20: 809-811, 1997
- 5) Furuya Y, et al.: Dual immunomodulating effect of a traditional Japanese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), on Th1/Th2 balance in both the adjuvant-induced Th1- and Th2-predominant immune responses. J Trad Med 20: 117-123, 2003
- 6) Furuya Y, et al.: Immunomodulating effect of a traditional Japanese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), on Th1 predominance in autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Int Immunopharmacol 1: 551-559, 2001
- 7) Furuya Y, et al.: Participation of contrasting changes in IL-10 and IL-12 production in the reduction of Th1-predominance by Hachimi-jio-gan in autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Immunopharmacol Immunotoxicol 24: 17-29, 2002
- 8) Furuya Y, et al.: Suppressive effect of a traditional Japanese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan), on the hyperresponsiveness to IL-18 in autoimmune MRL/MP-lpr/lpr mice. Int Immunopharmacol 3: 365-373, 2003
- 9) 稲垣宏之 ほか: 老化促進モデルマウス(senescence accelerated mice)における免疫異常に対する八味地黄丸の作用. 和漢医薬学雑誌 15: 189-193, 1998
- 10) Chen H, et al.: Effects of traditional Chinese medicine on bone loss in SAMP6: A murine model for senile osteoporosis. Biol Pharm Bull 28: 865-869, 2005
- 11) Sassa S, et al.: Effects of Chinese herbal medicines on bone loss in ovariectomized rats. Med Postgraduat 39: 320-324, 2001
- 12) Kanehara M, et al.: Effects of Chinese herbal medicine based on Hachimi-jio-gan on osteopenia in rats. J Tradit Chin Med 26: 72-77, 2006
- 13) Chen H, et al.: Combined treatment with a traditional Chinese medicine, Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) and alendronate improves bone microstructure in ovariectomized rats. J Ethnopharmacol 142: 80-85, 2012
- 14) Hirawa N, et al.: Hachimi-jio-gan extract protects the kidney from hypertensive injury in Dahl salt-sensitive rat. Am J Chin Med 24: 241-254, 1996
- 15) Luo WQ, et al.: An experimental analysis of therapeutic effects of a Chinese herbal prescription in streptozotocin-treated rats. Biomed Res 19: 127-133, 1998
- 16) 古屋優里子 ほか: 八味地黄丸のインスリン非依存型糖尿病モデルマウスに対するインスリン抵抗性改善効果. 和漢医薬学雑誌 16: 123-128, 1999
- 17) Kim HY, et al.: Protective effects of the Chinese prescription Hachimi-jio-gan against diabetic oxidative stress. J Pharm Pharmacol 56: 1299-1305, 2004
- 18) Hirotsani Y, et al.: Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on hyperglycemia in streptozotocin-induced diabetic rats. Biol Pharm Bull 30: 1015-1020, 2007
- 19) Hirotsani Y, et al.: Effects of Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on intestinal function in streptozotocin-induced diabetic rats. Yakugaku Zasshi 127: 1509-1513, 2007
- 20) Hirotsani Y, et al.: Effects of the herbal medicine Hachimi-jio-gan (Ba-Wei-Di-Huang-Wan) on insulin secretion and glucose tolerance in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. Drug Discov Ther 4: 129-134, 2010
- 21) 清原寛章: 糖尿病での呼吸器免疫系異常と八味丸の改善作用の解明. 上原記念生命科学財団研究報告集 30: 1-5, 2016
- 22) Tong YC, et al.: Effects of Ba-Wei-Di-Huang-Wan on the cholinergic function and protein expression of M₂ muscarinic receptor of the urinary bladder in diabetic rats. Neurosci Lett 330: 21-24, 2002

がん緩和医療と人参養栄湯

—より良き支持療法を目指して

乾 明夫

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科

漢方薬理学講座 (鹿児島県)

はじめに

日本は世界に先駆けた超高齢社会に到達し、社会の在り方や疾患構造そのものが大きく変貌しつつある。がんはなお大きな問題であり、還暦以降の日本人の死因の第一位を占めている¹⁾。近年のがん治療の進歩にもかかわらず、高齢者のがんは世界的にもその頻度の増加とともに、治療の困難さが指摘されている²⁾。

がん患者に対し緩和医療を早期から行うことは、生活の質(QOL)のみならず、予後の改善効果も期待できると報告されている。緩和医療の対象としては、がんに伴う痛み、抑うつ、疲労、悪液質などが知られてきた(図1)。このような症状は高齢者にみられやすく、がんの支持療法を十分に行うことが要請されている。漢方医学がこの領域に果たす役割は大きく、より一層の応用が図られるべきである³⁾。

抗がん剤治療の問題点

手術や放射線療法とともに、がん化学療法はがん治療の根幹をなしており、分子標的療法⁴⁾や免疫チェックポイント阻害剤など、新たな機序を持つ抗がん剤が開発され、臨床応用されてきた。しかしながら、抗がん剤は消化器症状や骨髄毒性、腎毒性など、少なからぬ副作用を有する。最近、2009～2013年に開発された抗がん剤は、押しなべて、患者の予後を3ヵ月弱しか延長しなかったと報告されている⁵⁾。また新規抗がん剤のうち、患者のQOLや予後を改善したものは約15%に過ぎないとも指摘されるに至った⁶⁾。

抗がん剤は、がん細胞の抵抗性(レジリエンス)を高める⁷⁾。乳がんの再発は、治癒と考えられてきた5年をはるかに超えて遠隔転移再発として認められ、現存の抗がん剤治療の問題点となっている⁸⁾。また新規抗がん剤や治療技術は高

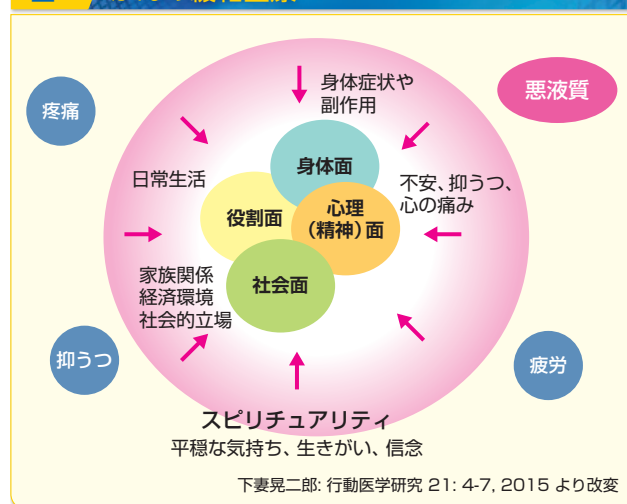
価で、世界的には患者の予後を改善していないという⁶⁾。がん緩和医療での漢方の意義は確立されているが、漢方薬による長期生存例の存在も知られている。人参養栄湯の薬価は、免疫チェックポイント阻害剤の0.4%以下であり⁹⁾、この安価で良質な漢方薬を、エビデンスをより一層明確にし、さらなる臨床応用を進めてゆく必要がある³⁾。

がんの緩和医療と漢方—痛み、抑うつ、疲労、悪液質

悪液質はがん死の20～25%を占め、小児や高齢者にその頻度が高い^{10, 11)}。体重減少は骨格筋量の減少(サルコペニア)と、多くの場合体脂肪量の減少にもとづき、サイトカインの関与が示唆されてきた。悪液質の診断基準も2008年に提唱(国際悪液質学会)され¹²⁾、栄養・薬物療法の応用に加え、薬物療法の開発が進められつつある。

悪液質の治療は多くの場合、食欲を増加させ、体脂肪量や筋肉量の減少を阻止し、QOLの維持、向上をはかると

図1 がんの緩和医療



下妻晃二郎: 行動医学研究 21: 4-7, 2015 より改変

がん緩和医療と人参養栄湯

—より良き支持療法を目指して

ともに、各種治療の耐性を高め、予後を改善することにある。食欲不振は疼痛、抑うつ、疲労の早期症状でもあり、緩和医療の見地から極めて重要である(図1)。人参養栄湯、六君子湯を初めとする漢方薬は、食欲不振やサルコペニアを改善し、支持療法として重要である^{13, 14)}。

がんの痛みは、身体的および精神的苦痛の両者(トータルペイン)である。がんの痛みはオピオイドにより治療されるが、オピオイドそのものも食欲や消化管運動調節に深くかわり、体重に正負の影響を及ぼしうる。がん患者の高齢化とともに、せん妄を誘発する場合も散見され、抑肝散(加陳皮半夏)の投与や附子製剤を用いたオピオイドの減量など、漢方の応用がなされている^{3, 14)}。

がん患者の苦しみは、身体的苦痛のみならず、心理社会的またスピリチュアルな苦痛を含み、抑うつとも深く関連する。心身の苦痛、抑うつは行動を不活性化し、サルコペニアを増悪させる。運動やリハビリを導入し、行動を活性化するためには、抗うつ薬や認知行動療法等の心理療法との併用も必要となる。高齢者には抗うつ薬を慎重に投与する必要がある、ここにも漢方の出番があろう。精神科病床がない一般病院の約2割で、入院患者が過去3年間に自殺し、その半数はがんの患者であるという¹⁵⁾。

人参養栄湯—補剤の切り札として

がんの支持療法として、代表的な漢方薬は補剤であり、長年その応用が進められてきた。

補剤としては、十全大補湯、補中益気湯、人参養栄湯が挙げられるが、その生薬構成には相違が認められる。がんの緩和医療では、十全大補湯、補中益気湯から処方し、重篤な症例には人参養栄湯を使用もしくは置き換えることも行われてきた。

昭和期の漢方復権に尽力した矢数道明は、「漢方と漢薬」誌に「腫瘍の壊症、悪液質の傾向あるものに用ゆ」と述べているが¹⁶⁾、最強の補剤としての位置づけが窺われる。矢数道明はまた、諸家による人参養栄湯の適応をまとめている。江戸時代の名医津田玄仙は、その著書「療治経験筆記」に、①毛髪墮落(毛髪の脱落)、②顔色無沢(顔色に艶がない)、③忽々喜忘(集中力がなくなり健忘する)、④只淡不食(口がまずく味がせず食欲がない)、⑤心悸不眠(動悸がして眠れない)、⑥周身枯澁(全身の皮膚がかさつく)、

⑦爪枯筋涸(爪が固くなって割れる・筋肉に潤いがなくて攣る)をその適応と記しているが¹⁷⁾、エイジングも含めた多彩な症状に用いられてきたようである。

人参養栄湯は気血両虚を補う代表的な補剤であり、がんを初めとする緩和医療の領域で汎用されてきた。人参養栄湯や補中益気湯、十全大補湯といった補剤は、進行子宮頸がん患者の予後を改善すると報告されている¹⁸⁾。人参養栄湯は、PET-CTで評価した進行婦人科がんの緩解導入率を増加させる¹⁹⁾。抗がん剤の副作用を軽減することで、化学療法を減量せず予定通り投与できたため、奏効率が増加したと報告されている¹⁹⁾。人参養栄湯は、消化器がんや乳がんの術後維持化学療法(5-FU)に伴う食欲不振、倦怠感、悪心・嘔吐、口内炎、不眠、手足の冷え、貧血や体重減少を改善する²⁰⁾。また消化器がん患者の自覚症状、全身状態や貧血の改善²¹⁾や、進行肺がん患者における気分、食欲不振、全身倦怠感や貧血の改善²²⁾、大腸がん術後患者のリンパ球数やPHAによる幼若化能増加など免疫増強作用²³⁾も報告されている。人参養栄湯は泌尿器科がん²⁴⁾や女性性器がん²⁵⁾患者の化学療法、放射線療法や術後の症状軽減、骨髄毒性や肝をはじめとする臓器機能障害、全身状態の回復に有用である。人参養栄湯はまた、ソラフェニブ投与中の切除不能進行肝細胞がんの副作用(肝および造血機能障害)を軽減し²⁶⁾、多発性骨髄腫に対するメルファランの治療効果を増加させ、全身倦怠感を軽減する^{27, 28)}。骨髄異形成症候群(MDS)において(FAB分類はRA)、約25%の症例で、貧血や白血球・血小板の減少を改善する²⁹⁾。以上のように、人参養栄湯は抗がん剤や放射線治療の副作用防止(造血障害など)、食欲不振、疲労、全身状態の改善、延命目的などに使用され³⁰⁾、最も重度な症例に用いられてきたと言える^{31, 32)}。

疲労感の軽減や食欲不振の改善は、シェーグレン症候群においても認められている³³⁾。人参養栄湯はまた、高齢者や術後の全身状態改善³⁴⁾、肝硬変の蛋白合成³⁵⁾や糖尿病性合併症(神経障害)の改善³⁶⁾、貧血や血小板低下の改善^{35, 37)}など多くの臨床報告がなされている。悪液質をきたす代表的な疾患である慢性閉塞性肺疾患(COPD)においては、食欲、体重減少、呼吸器症状、不眠を軽減し、アルブミンなどの栄養状態やNK活性などの免疫機能を改善する³⁸⁾。人参養栄湯は、人工関節置換術後の感染制御に有用であり³⁴⁾、また骨密度の増加³⁹⁾、嗅覚の改善⁴⁰⁾、

男性不妊の改善⁴¹⁾、ドネペジル投与下のアルツハイマー病患者の認知機能や抑うつ⁴²⁾の改善など、多彩な効果が報告されている。このような作用は、高齢者に対し、がん以外の基礎疾患の治療も同時に行える利点を有している。

人參養榮湯の作用機構

人參養榮湯の作用の根幹をなすのは、胃から放出されるグレリンと視床下部に存在する神経ペプチドY(NPY)という空腹系であり、この空腹系の減弱が悪液質の根幹をなす(図2)^{3, 10, 11, 43)}。グレリン-NPY空腹系は、人參養榮湯の強力な食欲促進作用や抗サルコペニア作用を裏打ちしていると考えられる。陳皮成分はセロトニン系の抑制を解除し、また茯苓成分はグレリンの分解酵素エステラーゼを阻害し、グレリン-NPYシグナルを増強する。人參養榮湯はグレリン非依存性にもNPYを直接活性化し⁴⁴⁾、強力な食欲促進作用の根幹をなしている。グレリン-NPYの下流にはオレキシンが存在し、これも食欲促進作用や行動活性化をもたらすものと考えられる(図2)。

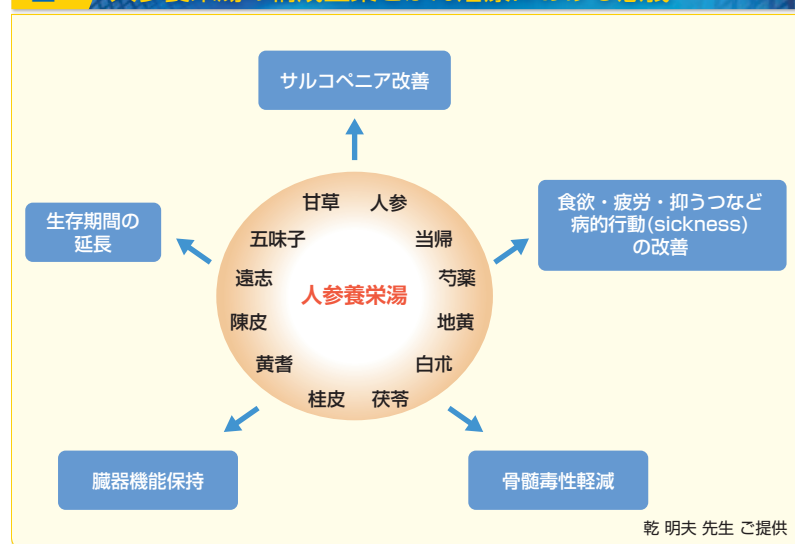
人參養榮湯は芍薬、当歸、陳皮、黄耆、桂皮、人參、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成される(図2)。本薬の主成分には、甘草由来のグリチルリチン酸、芍薬由来のペオニフロリン、人參由来のサポニン類(ギンセノシド)、陳皮由来のヘスペリジン・ナリンジン、白朮由来のアトラクチレノリドI・III、黄耆由来

の(イソ)アストラガロシド(HQ1/2)、遠志由来のテヌイゲニン、五味子由来のシザンドリン、地黄由来のカタルポールなどが含まれている⁴⁵⁾。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。ま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ことが知られてきた。

人參養榮湯は抗がん剤や担がんモデル動物において、摂食量やサルコペニアを改善するのみならず、生命予後を延長させる。われわれの最近の研究では、人參養榮湯は抗がん剤シスプラチン(CDDP)投与モデルマウスにおいて、摂食量・体重をグレリンを介して増加させる⁴⁶⁾。シスプラチン投与によりマウスの活動量は著しく減弱し、栄養状態を反映しやすい速筋(腓腹筋)の萎縮(サルコペニア)を生じるが、人參養榮湯は有意に改善し、併せて骨密度の低下、臓器機能の改善とサバイバルの延長をもたらす。また大腸がん(CT26)移植マウスにおいて、腹水には影響を与えないが、摂食量の低下を改善し、サバイバルを有意に増加させる⁴⁷⁾。人參養榮湯はがん免疫療法のアジュバントとして有用であり、照射大腸がん細胞(CT26)の皮下移植により、大腸がん細胞の腫瘍サイズを減少させ、予後を有意に延長させる。この作用はCD8⁺T細胞を介し、十全大補湯には改善作用は認められないと報告されている⁴⁷⁾。人參養榮湯はルイス肺がんモデルにおいて、縦郭リンパ節転移を抑制し⁴⁸⁾、シスプラチンの治療効果を増強してサバイバルを延長させる⁴⁹⁾。人參養榮湯はまた、放射線照射マウスの血小板減少を改善し、骨髄赤芽球系前駆細胞(BFU-E数)を増加させる⁵⁰⁾。抗がん剤オキサリプラチン(L-OHP)投与マウスにおいては、痛覚過敏やアロディニアを改善し、人參サポニン(ギンセノシド)がその有効成分であるという⁵¹⁾。

人參養榮湯の構成生薬やその有効成分も、がんの増殖抑制効果を有することが報告されている。黄耆は、胃がん肝転移細胞系(MKN-45)による腹膜中皮細胞(HMrSV5)のアポトーシスを改善して腹膜播種を抑制する⁵²⁾。また肺がん患者のTh2優位サイトカイン状態を改善する⁵³⁾。地黄はヒト(HA22T/VGH)およびラット(H-4-II-E)の肝がん細胞の増殖を抑制す

図2 人參養榮湯の構成生薬とがん治療における意義



がん緩和医療と人参養栄湯

—より良き支持療法を目指して

る⁵⁴⁾。遠志ポリサッカライドは、ヒト卵巣がん細胞株 (SKOV3) 増殖を抑制し、腹腔内移植ヌードマウスにおいて腫瘍容積を減少させる⁵⁵⁾。陳皮成分のナリンジンは、ヒト肺がん細胞 (A549) や子宮頸がん細胞 (HeLa) においてアポトーシスを促進し、腫瘍細胞特異的な増殖抑制活性を示す⁵⁷⁾。この作用は、シアリダーゼ (NEU3) - 上皮様成長因子受容体 (EGFR) の活性化抑制による⁵⁶⁾。白朮の主成分アトラクチレノリド I は、胃がん患者の食欲、栄養状態 (上腕周囲径) や全身状態 (KPS : Karnofsky Performance Status) を改善し、尿中 PIF (proteolysis-inducing factor) を減少させる⁵⁷⁾。PIF は腫瘍に由来しサルコペニアをもたらすが、その抑制効果は魚油より強力である⁵⁷⁾。五味子主成分のゴミシン N は、リポポリサッカライド (LPS) による脳内炎症およびうつ様行動 (Sickness) を抑制すると報告され、多彩な症状改善に寄与しているものと思われる⁵⁸⁾。

終わりに

漢方薬は中国より伝えられ、奈良時代によく用いられてきたことは、悲田院での光明皇后の施浴の記載や、東大寺に残されたおびただしい生薬の量からも明らかである。この長い歴史のある漢方医学は、江戸時代に日本独自の進歩を遂げた。華岡青洲が通仙散を用いて世界初の乳がん手術を行ったのは、エーテル麻酔が用いられる50年も前のことであった。江戸の漢方がこの医学の領域で、世界のトップクラスにあったことを物語っている。しかし、明治以後の近代医学の流入は、この漢方医学を片隅に追いやることとなった。

しかし、フレイルに代表される社会の高齢化は、漢方医学を再び治療のメインストリームに位置づけようとしている。ポリファーマシーの問題、医療経済の破綻の危機といった負の側面のみならず、老化機序の解明の進歩、Geroprotectorをはじめとする臓器・組織の若返り・再生医療の臨床応用など、学問的進歩とタイアップする格好で、漢方医学の応用が進められつつある。高齢者のがん治療を如何に行うかは大きな問題であるが、併存するがん以外の基礎疾患の治療を合わせ行えば、より効果的であることは論を待たない。

新しい抗がん剤や治療技術は高価であり、がんの治療にはより良いシステムとケアが世界的に必要である⁶⁾。漢方薬はがんの緩和医療、支持療法を中心に、果たすべき役割は極めて大きく、がんに関わる医療従事者にもっと認識される必要があろう^{3, 59, 60)}。

中国政府は最近、長年用いられてきた漢方薬に臨床研究は不要であると宣言し、Nature誌上に論議を呼んでいる⁶¹⁾。日本の漢方医学にも、大きな影響を及ぼすものと考えられる。漢方薬という安価で良質な医療は、日本で築き上げた世界に誇りうる分野であり、今後の一層の発展と応用が望まれる。そのためには、伝統ある漢方医学をエビデンスに基づき、またがんなど疾患を対象に、証明してゆくプロセスが必須であると思われる。日本から基礎、臨床両面で、世界に向けて発信してゆく必要があろう。

〔謝辞〕

研究の推進にあたりご尽力いただいたフレイル漢方薬理研究会の共同研究者の先生方とクラシエ薬品(株)に謝意を表する。

【参考文献】

- 厚生労働省 人口動態統計年報 2011
(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saiken/hw/jinkou/sui10/dl/s03.pdf>)
- WHO Mortality Database
- Inui A.: A new horizon of herbal medicines in anorexia-cachexia syndrome. *Curr Pharm Des* 18: 4747-4748, 2012
- Inui T, et al.: HER-2 overexpression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer. *J Intern Med* 260: 484-487, 2006
- Davis C, et al.: Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13. *BMJ* 359: j4530, 2017
- Richard Sullivan, et al.: Cancer patients need better care, not just more technology. September 19 2017, *Nature News*
- Roni Dengler.: Cancer treatments can make tumors stronger: Dec. 4, 2017, *Science News*
- Fatima Cardoso, et al.: A rude awakening from tumour cells: 29 January 2018, *Nature News*
- 高久史磨 ほか 監修: 治療薬マニュアル2016. 医学書院, 東京: 2016
- Suzuki H, et al.: Cancer cachexia-pathophysiology and management. *J Gastroenterol* 48 :574-594, 2013
- Amitani M, et al.: Control of food intake and muscle wasting in cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* 45: 2179-2185, 2013
- Evans WJ, et al.: Cachexia: a new definition. *Clin Nutr* 27: 793-798, 2008
- Fujitsuka N, et al.: Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Transl Psychiatr* 2011, e23, doi:10.1038/tp.2011.25
- 乾 明夫: 東西医学の融合—六君子湯の先端研究を中心に. *日本東洋心身医学研究* 28: 5-13, 2013
- 読売新聞 2017年10月14日 東京朝刊:「病院の2割 入院患者自殺 半数はがん ケア課題 12~14年度調査」
- 矢数道明: 後世要方解説. 漢方と漢薬 6: 292-311, 1939
- 平馬直樹 ほか: 人參養榮湯の基本的な考え方とフレイルへの臨床応用. *phil漢方* 67: 3-8, 2017
- 竹川佳宏: 漢方薬による子宮頸癌患者の延命効果. *癌の臨床* 48: 163-170, 2002
- 田中哲二: 進行期婦人科がんに対する外来TC療法と人參養榮湯併用による抗腫瘍成績改善効果. *漢方医学* 35: 370-373, 2011
- 阿部憲司: 術後維持化学療法における人參養榮湯の使用経験. *Prog Med* 10: 2855-2863, 1990
- 杉町圭蔵: 胃癌術後補助化学療法における人參養榮湯の有用性に関する研究. *臨牀と研究* 72: 454-458, 1995
- 蝶良英郎 ほか: 肺がん患者のQuality of Lifeの立場から、人參養榮湯エキスを細粒の有用性の検討. *Ther Res* 15: 1239-1252, 1994
- 荒木靖三 ほか: 大腸癌術後に及ぼす漢方方剤の免疫学的検討. *臨牀と研究* 41: 1670-1676, 1992
- 池内隆夫 ほか: 泌尿器科癌患者に対する人參養榮湯(EK-108)の効果. *新薬と臨牀* 42: 801-803, 1993
- 山本 宝 ほか: 女性性器癌患者の癌化学療法または放射線療法施行中の自・他覚症状、骨髄機能に及ぼす人參養榮湯の臨床評価について. *ONCLOGY & CHEMOTHERAPY* 10: 126-134, 1994
- Nomura S, et al.: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoei-to on patients with multiple myeloma. *Curr Trends Immunol* 15: 19-27, 2014
- 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
- 野村昌作: 多発性骨髄腫に対する人參養榮湯の免疫治療学的効果: *phil漢方* 53: 9-11, 2015
- 井上祐介: 骨髄異形成症候群に対する人參養榮湯の効果. *WE* 7: 7-8, 2004
- 水野正彦 ほか: 婦人科癌治療後の全身状態改善・体力回復に対する人參養榮湯の臨床評価. *産科と婦人科* 60: 1533-1545, 1993
- Kamei T, et al.: The Effect of a Traditional Chinese Prescription for a Case of Lung Carcinoma. *J Altern Complement Med* 6: 557-559, 2000
- 岡林孝弘 ほか: 高齢者消化器癌術後に対する人參養榮湯の効果. *老化と疾患* 6: 697-700, 1993
- 片山一朗 ほか: 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人參養榮湯の皮膚疾患特異的QOL改善効果の検討. *西日本皮膚科* 70: 516-521, 2008
- 熊本昇二: 人工膝関節置換術後における人參養榮湯の効果. *Prog Med* 23: 2993-2996, 2003
- 岩田 郁 ほか: 肝硬変症に対する人參養榮湯の投与—特に血小板減少への効果について—. *臨牀と研究* 72: 214-218, 1995
- 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
- 竹村克己: エリスロポエチン投与中の血液透析患者の腎性貧血に対する人參養榮湯の補助的有効性について. *漢方と最新治療* 9: 271-274, 2000
- 加藤士郎 ほか: 慢性閉塞性肺疾患における3大参茸剤の臨床的有効性. *漢方医学* 40: 172-176, 2016
- 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. *phil漢方* 60: 22-23, 2016
- 柳裕一郎 ほか: 嗅覚障害における漢方治療について. *WE* 10: 7-8, 2005
- 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, 1993
- Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics* 16: 85-92, 2016
- Chen CY, et al.: Ghrelin gene products and the regulation of food intake and gut motility. *Pharmacol Rev* 61: 430-481, 2009
- 矢田俊彦 ほか (投稿準備中)
- 乾 明夫: フレイルと人參養榮湯, *phil漢方* 58: 30-33, 2016
- 乾 明夫 ほか (投稿準備中)
- Takaku S, et al.: Japanese Kampo medicine ninjin'yoeito synergistically enhances tumor vaccine effects mediated by CD8⁺ T cells. *Oncol Lett* 13: 3471-3478, 2017
- 済木育夫: 十全大補湯の抗がん作用と造血機能改善作用. *漢方医学* 35: 356-359, 2011
- 安富典典 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
- 川喜多卓也 ほか: 人參養榮湯の造血系に対する作用. *phil漢方* 28: 21, 2009
- Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. *J Nat Med* 71: 757-764, 2017
- Na D, et al.: Astragalus extract inhibits destruction of gastric cancer cells to mesothelial cells by anti-apoptosis. *World J Gastroenterol* 15: 570-577, 2009
- Haiming Wei, et al: Traditional Chinese medicine Astragalus reverses predominance of Th2 cytokines and their up-stream transcript factors in lung cancer patients. *Oncology Reports* 10: 1507-1512, 2003
- Chao J, et al.: Hot water-extracted Lycium barbarum and Rehmannia glutinosa inhibit proliferation and induce apoptosis of hepatocellular carcinoma cells. *World J Gastroenterol* 12: 4478-4484, 2006
- Xin T, et al.: Extraction, purification and antitumor activity of a water-soluble polysaccharide from the roots of *Polygala tenuifolia*. *Carbohydrate Polymers* 90: 1127-1131, 2012
- Yoshinaga A, et al.: NEU3 inhibitory effect of naringin suppresses cancer cell growth by attenuation of EGFR signaling through GM3 ganglioside accumulation. *Eur J Pharmacol* 782: 21-29, 2016
- Liu Y, et al.: A randomized pilot study of atractylenolide I on gastric cancer cachexia patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 5: 337-344, 2008
- Araki R, et al.: Gomisin N ameliorates lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors by attenuating inflammation in the hypothalamic paraventricular nucleus and central nucleus of the amygdala in mice. *J Pharmacol Sci* 132: 138-144, 2016
- Gao JJ, et al.: Evidence-based research on traditional Japanese medicine, Kampo, in treatment of gastrointestinal cancer in Japan. *Drug Discov Ther* 6: 1-8, 2012
- Rokot NT, et al.: A Role of Ginseng and Its Constituents in the Treatment of Central Nervous System Disorders. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016;2016:2614742. doi: 10.1155/2016/2614742. Epub 2016 Aug 18.
- Traditional Chinese medicine needs proper scrutiny. *Nature* 2017 Nov 30; 551 (7682) : 541

疲労倦怠・食欲不振を訴えた症例に対する 人參養榮湯の検討

医療法人財団額田記念会 額田記念病院 整形外科(神奈川県) 漆原 信夫

高齢者の診察において、各種の精査を行っても異常を認めないものの、体重減少や易疲労感を訴える患者を経験することが多い。そこで、疲労倦怠や食欲不振を訴えた患者に対する人參養榮湯の有用性を検討したところ、いずれも有意な改善が認められたので、症例提示も含めて報告する。

Keywords 人參養榮湯、高齢者の疲労倦怠・食欲不振

はじめに

外来で高齢者の診察を行うと、特別な食事療法や運動療法を行っていないにもかかわらず、徐々に体重が減ってきたり、疲れ易さや体力の衰えを訴える患者を経験することが多い。体重減少や易疲労感の原因特定のため、薬物による副作用の有無や、がん、甲状腺機能低下、心不全、うつ状態の有無などの精査を行うが、異常を認めないことがある。このような場合、患者は、加齢に伴うさまざまな機能変化や生理的な予備能力の低下によって健康障害を招きやすい状態に陥っていると考えられ、生理的な老化と区別して、適切な介入を行うべき対象と認識することが必要である。

人參養榮湯は、疲労倦怠、食欲不振、体力低下などの効能・効果を有しており、気力・体力の低下した状態に用いられることから、高齢者に使用されることも多い漢方薬である。そこで今回、疲労倦怠や食欲不振を訴えた患者に人參養榮湯を用い、その有用性について検討した。

対象と方法

当院を受診し、疲労倦怠感や食欲不振を訴え症状の改善を希望した患者のうち、本調査への参加に同意を得られた17例(男性:5例、女性:12例、平均年齢:82.5±6.5歳)を対象とし、対象患者にクラシエ人參養榮湯エキス細粒(KB-108、7.5g/日・分2 以下人參養榮湯)を投与した。調査方法として、本剤投与前、投与2週後、4週後、8週後に、疲労倦怠と食欲不振を、想像できる最悪の状態を10、症状なしを0として、VAS(Visual Analogue Scale)にて評価した。また、人參養榮湯の有効性を確認する上での補完的な方法として、基本チェックリスト(厚生労働省老健局老人保健課作成)を用いた。この基本チェックリストは

介護予防事業において要介護状態に陥るおそれの有無の判定に用いられる質問票であり、25の質問から構成されている。これらの質問に「はい」か「いいえ」で回答し、回答のうちリスクに該当する項目について1点を加算する。今回は、栄養(質問11~12)を除いた各項目について、投与前、投与8週後で検討を行った。

結 果

疲労倦怠と食欲不振(VAS)(図1)

疲労倦怠のVASは投与前と比較し、2週後、4週後、8週後、食欲不振も投与前と比較し、2週後、4週後、8週後に有意な改善が認められた。

基本チェックリスト(図2)

各項目の平均スコア値を示した。スコアの平均は、日常生活関連動作(質問1~5)、運動機能(質問6~10)、閉じこもり・認知機能(質問16~20)、こころ(質問21~25)で投与前と比較し8週後で有意な減少がみられた。口腔機能(質問13~15)については有意差はなかった。

症例提示

〈症例1. 79歳 女性〉

【主 訴】 両側下腿のしびれ、糖尿病、痔、疲労倦怠、食欲不振、不眠

【経 過】 X年10月初診。疲労倦怠、食欲不振の改善を目的として、人參養榮湯を処方した。3週後の再診時、疲労倦怠はVASで初診時10から3、食欲不振はVASで初診時10から0と改善し、「すごく元気になった」という。さらに11週後の再診時には、「抑うつ気分も改善され、よく眠れるようになった」という。

〈症例2. 82歳 女性〉

【主 訴】 腰痛、左膝関節痛、糖尿病、骨粗鬆症、食欲不振、体重低下

【経 過】 X年10月初診。食欲不振の改善を目的として、人參養栄湯を処方した。3週後の再診時には、食欲不振がVASで初診時5から0となり、「お腹がすいてきた」という。また、人參養栄湯の服用を開始して1週間で「歩行が楽に

図1 人參養栄湯投与後の疲労倦怠、食欲不振の推移

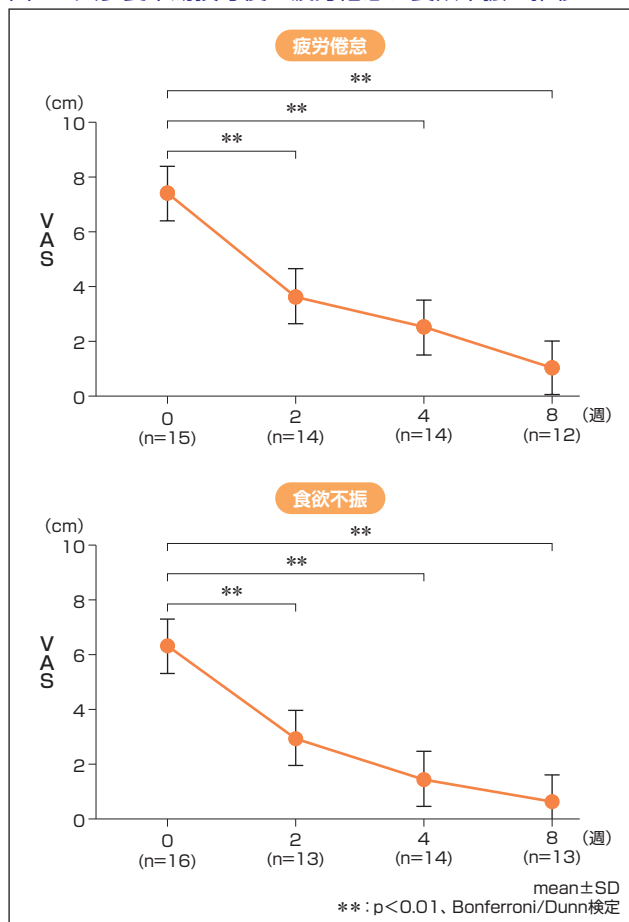
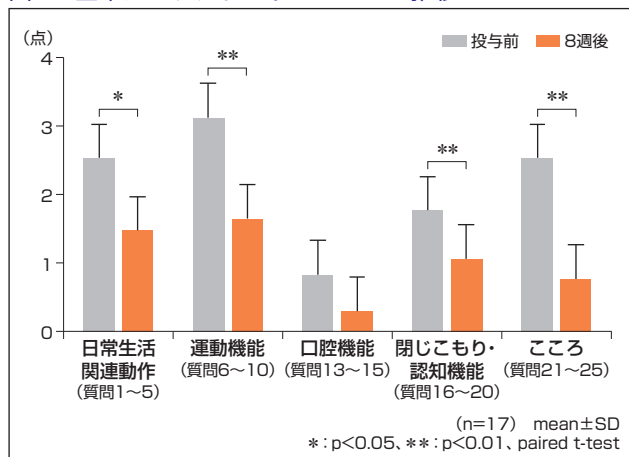


図2 基本チェックリスト スコアの推移



なった」「元気がでた」と実感したとのこと。さらに、初診時の「あまり動きたくない」との訴えが「外出してみたい」に変化していた。8週後の再診時には、「動けるようになった、体重がもとにもどった」という。人參養栄湯を服用して5週間で「家の中で動くようになった」「料理をつくるようになった」と話をしてくれた。12週後の再診時には、人參養栄湯の処方前にあった手足の冷たさが気にならなくなったという。

〈症例3. 81歳 男性〉

【主 訴】 腰部脊柱管狭窄、アルツハイマー病、骨粗鬆症、腰椎圧迫骨折、食欲不振、ふらふら感

【経 過】 X年9月初診。食欲不振とふらふら感を訴えたため、人參養栄湯を処方した。2週後の再診時には、食欲不振はVASで初診時5から0となり、「人參養栄湯を服用して1週間には、やる気がでた」と話しをしてくれた。4週後の再診時には、「駅までバスに乗っていた夫が、駅まで歩くようになった」と夫人が話してくれた。

考 察

超高齢社会に突入したわが国では、65歳以上の高齢者が総人口の1/4以上を占めるに至っているばかりか、75歳以上の後期高齢者の割合も1/8以上を占めるに至っている。この高齢化はさらに進行し、2050年には後期高齢者の割合も1/4に到達することが予想されている。また高齢者の要介護者や要支援者は年々急速に増加しており、特に75歳以上でその割合が高くなっている¹⁾。高齢者が要介護状態に至る過程では、健康状態から健康障害や生活機能障害を起こしやすい中段階的な過程を経ることが多く、この状態を日本老年医学会は「フレイル」と提唱している。フレイルとは、加齢に伴うさまざまな機能変化や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と理解され、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²⁾。このフレイルに至る要因として、食欲低下等による栄養摂取量の低下や、それに続き活動度の減少、うつ、疲労度の増加等、機能低下の連鎖が挙げられる。要介護者の増加を防ぐためにはこの連鎖を断ち切ることが重要であり、今回、疲労倦怠や食欲不振を訴えた患者を対象に、人參養栄湯の投与を行った。その結果、疲労倦怠や食欲不振の改善がみられ、基本チェックリストを用いた調査でも、各項目で改善がみられた。特に、疲労倦怠や

食欲不振は、人参養栄湯の投与開始1週間以内に改善がみられた症例を多く経験しており、比較的早期から効果を示す印象がある。

人参養栄湯は12種類の生薬から構成される漢方薬であり、「和剤局方」では慢性的消耗状態での四肢のだるさや全身の痛み、腰背部痛や動悸、息切れ、抑うつ、味覚異常などの症状が適応となることが示されている³⁾。人参には抗うつ作用および抗疲労作用が報告されているほか^{4, 5)}、人参養栄湯がグレリン応答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が報告されており⁶⁾、これらの作用が疲労倦怠や食欲不振の改善に寄与したものと考えられる。また、構成生薬の五味子には骨格筋のPGC-1 α を介した疲労回復作用が報告されているほか⁷⁾、向坂は人参養栄湯が筋力(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を報告している⁸⁾。さらに、陳皮には抗不安作用⁹⁾、遠志には鎮静・催眠作用¹⁰⁾、白朮には抗うつ作用¹¹⁾が報告されているほか、人参養栄湯がアパシー様モデルマウスにおけるアパシー症状を改善することが報告されており¹²⁾、これらが基本チェックリストにおける日常生活関連動作(質問1~5)、運動機能(質問6~10)、閉じこもり・認知機能(質問16~20)、こころ(質問21~25)の項目の改善に寄与したものと考えられる。これらの項目はフレイルにおける身体的、精神心理的、社会的側面を含んでいることから、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られる。今後はさらに症例数を増やし、探索していく予定である。

【参考文献】

- 1) 葛谷雅文: 超高齢社会におけるサルコペニアとフレイル. 日本内科学会雑誌 104: 2602-2607, 2015
- 2) 荒井秀典: フレイルの意義. 日本老年医学会雑誌 51: 497-501, 2014
- 3) 後山尚久(編): 方剤別 はじめての漢方100. 診断と治療社, 東京: 166, 2013
- 4) 安達浩司 ほか: 高麗人参エキスの中枢興奮および抑制作用. 第8回日本補完代替医療学会学術集会 抄録集: 86, 2005
- 5) 森元康夫 ほか: マウス疲労モデルにおけるキノリン酸の関与について-第2報 肉体重動負荷モデルでの検討-. 日本薬学会第129年会要旨集 4: 274, 2009
- 6) 矢田俊彦: 食欲不振・フレイルのメカニズムと漢方の効果. phil漢方 69: 4, 2018
- 7) 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
- 8) 向坂直哉: フレイルに対する人参養栄湯の臨床検討. phil漢方 65: 19-21, 2017
- 9) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用-抗不安作用に関して-. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 10) 雨谷 栄: 生薬の謎を解く薬理講座43 遠志. 漢方と最新治療 25: 195-196, 2016
- 11) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
- 12) 山田ひろ ほか: 人参養栄湯はドパミンD₂受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに巣作り行動を改善する. 薬理と治療 46: 207-216, 2018

【文献レビュー】

婦人科悪性腫瘍治療後の更年期様症状に対する漢方薬治療の可能性の検討

原著論文 Akihiko Yoshimura, et al.: Effect of Japanese Kampo Medicine Therapy for Menopausal Symptoms after Treatment of Gynecological Malignancy. *Obstetrics and Gynecology International*: Article ID 9475919: 6pages, 2018: DOI: 10.1155/2018/9475919

大阪大学大学院 医学系研究科 産科学婦人科学教室(大阪府) 澤田 健二郎

婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する漢方薬治療の有効性を検討し、加味帰脾湯と加味逍遙散の改善効果を比較検討した報告を*Obstetrics and Gynecology International*に投稿した。その内容について要約して紹介する。

Keywords 加味帰脾湯、加味逍遙散、婦人科悪性腫瘍治療後不定愁訴

はじめに

婦人科悪性腫瘍の患者は年々増加している。その病態に応じて手術、抗がん剤、放射線療法が行われるが、いずれにしても治療の結果、卵巣機能の喪失は殆どの場合避けられない¹⁾。卵巣機能を失うと、エストロゲンの減少が起こり、ほてりや発汗などの身体症状や、不安・焦燥感といった精神症状が現れ、患者のQOLが著しく損なわれる。これらの症状は更年期障害患者の不定愁訴と類似し、ホルモン補充療法が奏効するが、子宮内膜癌などのエストロゲン依存性腫瘍治療患者に対する安全性が十分に確立していない¹⁻³⁾。

本邦においては漢方薬が不定愁訴に用いられており、卵巣機能消失による更年期様症状にも使われている⁴⁻⁵⁾。中でも加味帰脾湯は、更年期障害の不定愁訴に対する有効性が報告されており⁶⁻⁷⁾、基礎薬理としても自律神経失調症⁸⁻¹¹⁾や不眠¹²⁾に関する報告があることから、卵巣機能喪失後の様々な症状に高い有効性が期待される。また、加味逍遙散は卵巣摘出患者の不定愁訴に対して改善効果が報告されている¹³⁾。しかし、現在までの漢方薬を処方すれば良いかという明確な基準はない。

そこで、われわれは婦人科悪性腫瘍治療後患者の不定愁訴に対する加味帰脾湯と加味逍遙散の改善効果を比較検討し、*Obstetrics and Gynecology International*に投稿した。以下、その内容について要約して紹介する。

対 象

大阪大学医学部附属病院で2012年11月～2015年12月

の間に、婦人科悪性腫瘍治療を受けた患者のうち、治療後に症状を訴えクッパーマン更年期障害指数(Kupperman Menopausal Index: KI) (安部変法)¹⁴⁾の総点が21点(中等度)以上であった患者を対象とした。他の漢方製剤・生薬製剤で治療中の患者やホルモン補充療法を実施中の患者、アルドステロン症、ミオパシー、低カリウム血症の既往歴あるいはその疑いのある患者は除外した。

調査方法

対象患者を単純ランダム化(封筒法)で2群に分け、それぞれ加味帰脾湯群(以下、KKT群)と加味逍遙散群(以下、KSS群)とする実薬対照並行群間比較試験とした。調査開始前に患者背景として対象患者の年齢、身長、体重、現病歴、合併症について調査した。調査薬剤はクラシエ加味帰脾湯(KB-49)エキス細粒7.5g/日、対照薬剤はクラシエ加味逍遙散料(KB-24)エキス細粒6.0g/日を用い、それぞれ8週間投与した。なお、使用中の薬剤は継続し、原則として薬剤の変更は行わないこととした。自覚症状についてKIを用いた問診票によりKIの総点とKIの下位項目について調査を行った。安全性評価として、調査期間中の有害事象発現の有無について調査を行った。

結 果

登録症例は33例であり、それぞれKKT群18例、KSS群15例であった。KKT群で3例(因果関係不明の有害事象2例、患者自己判断1例)、KSS群で1例(転居)が脱落し、

KKT群のうち1例で欠損値が存在したため、薬剤の有効性評価についてはKKT群14例、KSS群14例で解析を行った。登録症例の患者背景を表1に示す。いずれの項目においても両群間に有意差は認められなかった。

KIの総点の推移

KIの総点の推移を図に示す。各群とも薬剤投与前のKIの総点は、婦人科悪性腫瘍治療前と比較して有意に上昇していた。なお、群間で差は認められなかった (data not shown)。薬剤投与後はいずれもKIは低下し、4週後および8週後ともに薬剤投与前と比較して有意な改善が認められた。

KIの下位項目

KKT群とKSS群の各症状における改善効果について表2に示す。各症状のうち有意な改善が認められた項目は、KKT群では3項目、KSS群では6項目であった。

安全性

調査期間中、KKT群で下痢が1例、手足の指の関節痛が1例に認められ、投与を中止した。いずれも調査薬剤との因果関係は不明であった。

表1 患者背景

	加味帰脾湯群 (KKT群)	加味逍遙散群 (KSS群)
n数	18	15
年齢(平均、歳)	45.9	44.2
BMI(平均)	22.0	21.9
原疾患(重複あり)		
卵巣癌	7	2
子宮癌	5	7
子宮頸癌	5	6
卵巣境界悪性腫瘍	1	
子宮頸癌の上皮内癌	1	
初回治療		
両側卵管卵巣摘出術(BSO)	15	12
BSO以外の外科手術	1	2
同時化学放射線療法	2	1
合併症		
高血圧	1	1
糖尿病		1
うつ	1	
腎細胞癌	1	
深部静脈血栓症	1	
クローン病	1	
全身性エリテマトーデス	1	
肺塞栓症	1	

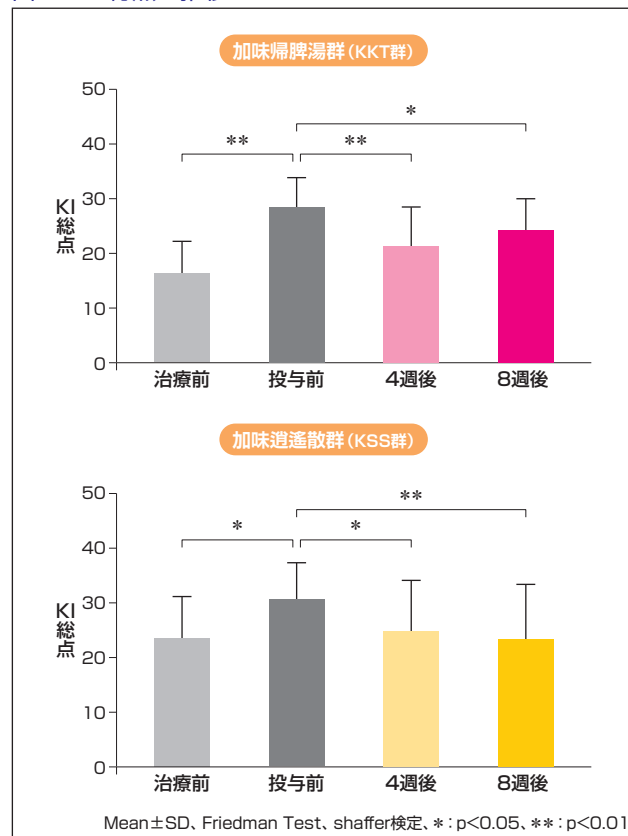
考 察

漢方薬は患者の状態を表す「証」に従って処方されるが、一般臨床医には「証」を理解し難い。そこでKIの下位項目のうち改善が認められた項目と各薬剤の漢方医学的な使用目標を照らし合わせるにより、両薬剤の使い分けが可能かどうか考察した。

KKTの使用目標は「寝つきが悪い、よく目がさめる、驚きやすい、不安感、頭がふらつく、動悸」の症状がある者である。今回、「夜眠ってもすぐ目をさましやすい」項目に加え、めまいや吐き気、心臓の動悸が改善したことから、KKTの使用目標とおおよそ合致していた。一方、KSSは「憂鬱感や怒りっぽい、イライラする」の症状やそれらの症状が慢性化し、「自律神経系の過興奮に伴う頭痛やのぼせ、顔面紅潮、不眠など」が生じたものに用いられる。KSS群のみで改善した項目に「顔が熱くなる」、「汗をかきやすい」があり、これらもよく合致していた。その他に「肩こり、腰痛、手足の節々の痛みがある」の項目で改善が認められた。

以上より、KKTは不眠を中心に動悸や息切れなど心拍動の異常が見られる場合に、KSSはのぼせや発汗を中心とし、めまいや身体の痛みなどの身体の不調が特に認められる場合に適している可能性が考えられた。これらの検討を

図 KIの総点の推移



通じて、婦人科悪性腫瘍治療後の患者に対するそれぞれの症状に対応した個別化治療が可能になり、その結果患者の

QOLの向上に寄与することができると期待される。

表2 KIの下位項目

症状群	症 状	加味帰脾湯群(KKT群)	加味逍遙散群(KSS群)
		p-value(投与前 vs 8週後)	p-value(投与前 vs 8週後)
血管運動神経障害様症状	① 顔が熱くなる(ほてる)	n.s.	*
	② 汗をかきやすい	n.s.	*
	③ 腰や手足がひえる	n.s.	n.s.
	④ 息切れがする	n.s.	n.s.
知覚障害様症状	⑤ 手足がしびれる	n.s.	n.s.
	⑥ 手足の感覚がにぶい	n.s.	n.s.
不 眠	⑦ 夜なかなか寝つかれない	n.s.	n.s.
	⑧ 夜眠ってもすぐ目をさましやうい	*	*
神経質	⑨ 興奮しやすい	n.s.	n.s.
	⑩ 神経質である	n.s.	n.s.
憂うつ	⑪ つまらないことにくよくよする(ゆううつになることが多い)	n.s.	n.s.
めまい	⑫ めまいや吐き気がある	*	*
全身倦怠感	⑬ 疲れ易い	n.s.	n.s.
関節痛・筋肉痛	⑭ 肩こり、腰痛、手足の節々の痛みがある	n.s.	*
頭 痛	⑮ 頭が痛い	n.s.	n.s.
心悸亢進	⑯ 心臓の動悸がある	*	*
蟻走感	⑰ 皮膚をアリがはうような感じがする	—	n.s.

Wilcoxon signed-rank test, * : p<0.05

【参考文献】

- 1) Singh P, et al.: Hormone replacement after gynaecological cancer. Maturitas 65: 190-197, 2010
- 2) Li D, et al.: Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Gynecologic Oncology 139: 355-362, 2015
- 3) Ayhan A, et al.: Does immediate hormone replacement therapy affect the oncologic outcome in endometrial cancer survivors? International Journal of Gynecological Cancer 16: 805-808, 2006
- 4) Yu F, et al.: Traditional Chinese medicine and Kampo: a review from the distant past for the future. Journal of International Medical Research 34 : 231-239, 2006
- 5) Yakubo S, et al.: Pattern classification in Kampo medicine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM)2014 Article ID 535146: 5, 2014
- 6) 千村哲朗 ほか: 更年期障害時の不定愁訴に対する加味帰脾湯の臨床効果(Ⅱ). 診療と新薬 29: 697-703, 1992
- 7) 相良祐輔 ほか: 更年期障害に対する加味帰脾湯の使用経験—特に、自・他覚的組み合わせ評価法を用いて—. 産科と婦人科 60: 290-296, 1993
- 8) 盛政忠臣 ほか: ラットの老化に伴うサーカディアンリズムの変化と神経化学的变化に対する加味帰脾湯の作用. 和漢医薬学雑誌 13: 366-367, 1996
- 9) Yamada K, et al.: Effects of Kamikihito, a traditional Chinese medicine, on neurotransmitter receptor binding in the aged rat brain determined by in vitro autoradiography (2): changes in GABAA and benzodiazepine receptor binding. Japanese Journal of Pharmacology 66: 53-58, 1994
- 10) 栗原 久 ほか: マウスの改良型高架式十字迷路テストによる漢方方剤の抗不安効果—ベンゾジアゼピン受容体の関与—. 神経精神薬理 18: 179-190, 1996
- 11) 松田理英 ほか: 自律神経失調モデル (SARTストレス) マウスに対する加味帰脾湯の作用. 日薬理誌 100: 157-163, 1992
- 12) 柳瀬晃子 ほか: マウスにおける加味帰脾湯の抗侵害受容作用. 日薬理誌 108: 77-83, 1996
- 13) 保坂 隆 ほか: 心理テストよりみた更年期障害 加味逍遙散の臨床応用. 産婦人科の世界 33: 1285-1289, 1981
- 14) 安部徹良 ほか: 症候による更年期不定愁訴症候群の型分類の試み—クラスター分析による型分類—. 日産婦誌 31: 607-614, 1979

【文献レビュー】

眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果
—CFFによる検討—

原著論文 眼精疲労に対する抑肝散加陳皮半夏の臨床効果 —CFFによる検討—. あたらしい眼科 35: 271-274, 2018

ほしあい眼科(埼玉県) 星合 繁

ストレス社会の現代では眼精疲労の要因に心因的要因が推察される。しかし、眼科での睡眠薬や抗不安薬などの処方患者への心理的負担が懸念される。そこで、精神神経症状を伴う眼精疲労患者を対象に、神経症や不眠症に適応を有する抑肝散加陳皮半夏に着目し、眼精疲労に対する有用性を客観的評価法で検討した。その結果、CFF値の回復が認められ、自覚症状(眼の疲労、首や肩のこり)のスコアの有意な低下が認められた。

Keywords 眼精疲労、抑肝散加陳皮半夏、CFF、精神神経症状

はじめに

眼精疲労にはさまざまな要因があるが、自律神経が乱れやすいストレス社会では心因的要因も推察される。しかし、眼科での睡眠薬や抗不安薬などの処方のかえって患者に不安を与えかねない。そこで、漢方薬の抑肝散加陳皮半夏に着目し、客観的指標を用いて眼精疲労に対する有用性を検討した。

対象および方法

2014年3月から2016年6月に当院を受診した眼精疲労患者のうち、問診でイライラや不眠などの軽度な精神神経症状が確認され、本調査に同意の得られた24例を対象に、クラシエ抑肝散加陳皮半夏(KB-83)7.5g/分2を原則として4週間以上投与した。抑肝散加陳皮半夏投与前、投与2~3週、4~6週に視力検査、自覚症状としてアンケート調査(眼症状、身体症状)、眼精疲労の客観的指標として中心フリッカー(critical flicker frequency; CFF)検査を行った。自覚症状は、眼症状(疲労、違和感、かすみ、乾燥、眼痛、充血、痙攣)および身体症状(首や肩のこり、頭痛、イライラ、不安、不眠、疲労感、めまい)の各症状に対して4段階(3:とてもそのように感じる、2:少し感じる、1:ほぼない、0:まったくない)で評価した。CFFは網膜神経節細胞から一次視覚野へのニューロンのインパルス伝達を反映すると考えられており、疲労の蓄積とともに低下する。今回の患者は背景にCFFへ影響する器質的疾患はなく、CFF値が要精査にあたる正常下限以下(26~34Hz)の場合を対象とした。

結 果

患者背景

登録24例中13例(脱落 6例、データ欠損 3例、CFF正常 4例)を除外し、解析対象はCFF異常11例(18眼)、アンケート調査は不備があった2例を除く9例とした。

自覚症状の推移

症状スコアの推移を図1に示す。投与前と比較し投与後4~6週にて、「眼の疲労」および「首や肩のこり」のスコアが有意に低下した。

CFF値の推移

CFF値の推移を図2に示す。18眼中7眼が正常範囲内に改善した。CFF値(平均±SD)は、投与前 30.9±2.6Hz、投与後2~3週 32.2±3.0Hz、投与後4~6週 33.1±3.6Hzと推移し、投与前と比較して投与後4~6週で有意差が認められた。

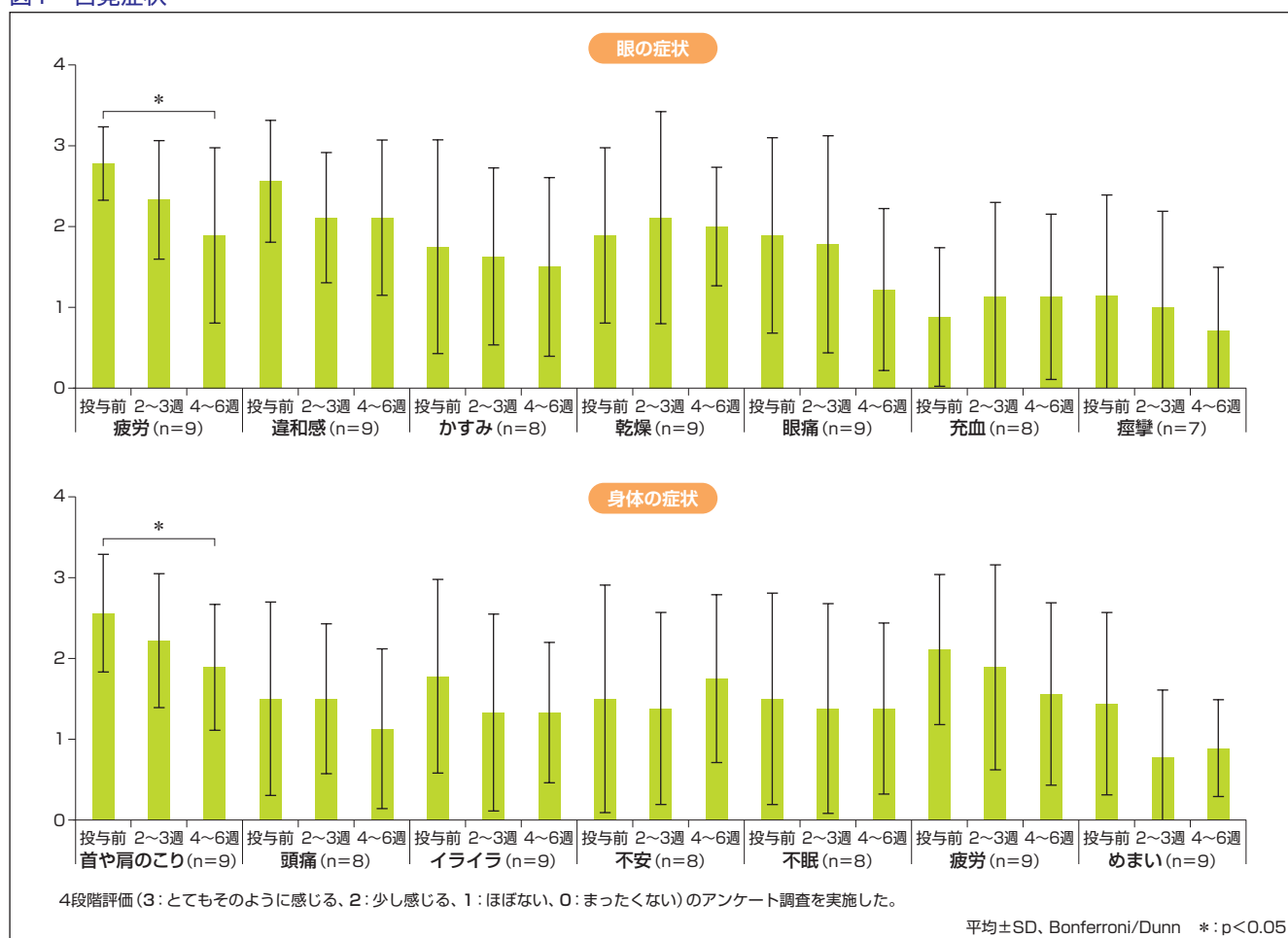
安全性

調査期間中、抑肝散加陳皮半夏に起因すると思われる副作用はみられなかった。

考 察

抑肝散加陳皮半夏は、小児の夜泣きや疳の虫のために創薬された抑肝散に陳皮と半夏を加えた漢方薬である。本剤の処方目標は、イライラして怒りっぽい、眠れないなどの症状であり、神経が高ぶる患者に用いられ、神経症や不眠

図1 自覚症状

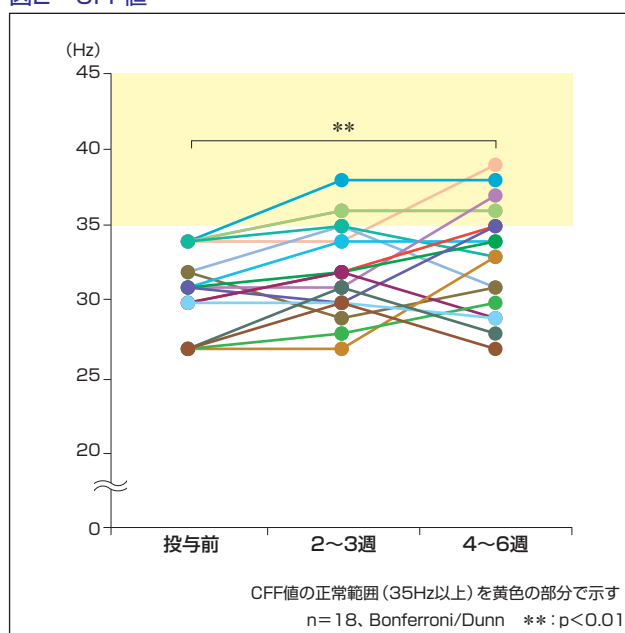


症の適応を有し、アトピー性皮膚炎やめまい、眼瞼痙攣など、精神的なストレスの関与が示唆される疾患に対する有用性が報告されている。

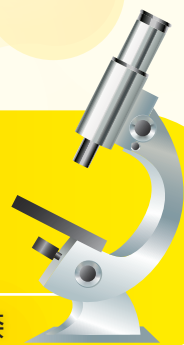
CFF値の低下は疲労研究領域では、一般に精神疲労の発現や大脳中枢の覚醒レベルの低下とも関係すると言われている。抑肝散加陳皮半夏は神経保護作用を有することから神経の信号伝達機能を改善し、疲労を回復する可能性が考えられる。神経の疲労回復には一定の時間を要すると考えられることから、抑肝散加陳皮半夏の投与は少なくとも4~6週の継続投与が必要と考える。また、抑肝散加陳皮半夏の頭頸部領域における血流改善作用により、首や肩のこりを緩和し、眼精疲労を改善する可能性が示唆される。

眼科の診察において、精神神経症状を自発的に訴える患者は少ないが、ストレスの多い現代では、眼精疲労の要因にイライラや睡眠障害などが潜在することはまれではない。投薬の心理負担をかけず症状を改善しうる抑肝散加陳皮半夏は、治療選択肢の一つとして有用と考えられる。

図2 CFF値



[本稿は、あたらしい眼科に掲載された文献を、著作権に配慮し許可を得て掲載したものです。]



はじめに

現在、冷え症状に悩む人は多く存在する。3,124例の女性に対する後山らの疫学調査では、冷えの自覚は全体の52.0%に認められた。年代別に行われた調査では、女性の閉経年齢付近である45歳頃から冷え症の自覚者の割合が増加傾向にあることも報告されている¹⁾。このように、冷え症は多くの女性に見られる症状で、女性にとって大変身近な問題であるが、冷えの種類や程度など客観的な診断が困難であり、主に漢方薬を用いた治療が行われている。

婦人科三大処方の一つである加味逍遙散は、自律神経・内分泌系の機能失調に用いられる処方であり²⁾、臨床において加味逍遙散が冷えに効果的であることが示されている^{3, 4)}、薬理的検討の報告は少ない。

そこで今回、更年期モデルである卵巣摘出マウスを用いて冷水負荷実験を行うことで、冷えに対する加味逍遙散の有用性を検討した。

試験方法と結果

【試験 1】

冷え症の薬理的検討を行うに当たり、“冷え症は身体の末梢部が異常に冷たく感じそのために不眠などの不快な症状を訴えるもので、交感神経の緊張亢進により末梢の血管が収縮し、血流量が低下している状態”との定義⁵⁾に

着目した。マウスに冷水負荷を行うことで交感神経を緊張させ、血管の収縮、血流量の低下を起こして冷えを再現し、これに対する加味逍遙散の検討を行った。

【方 法】 6週齢のICR系雌性マウスを用いて卵巣摘出手術および偽手術を施した。手術2週間後にマウスの腰部を除毛して実験に用いた。コントロール群(OVX)および偽手術群(Sham)には蒸留水を、加味逍遙散投与群(OVX+加味逍遙散)には加味逍遙散エキス(600mg/kg、ヒト1日相当量)を単回経口投与した。投与1時間後に麻酔下で冷水負荷(12℃の冷水に3分間頸部まで浸水)を行った後、5分毎に40分間血流量(レーザードップラー血流計(ALF-21RD))、また同時に10分毎に体表面温度(サーモレーサ(TH9100MV/WV))を測定した。

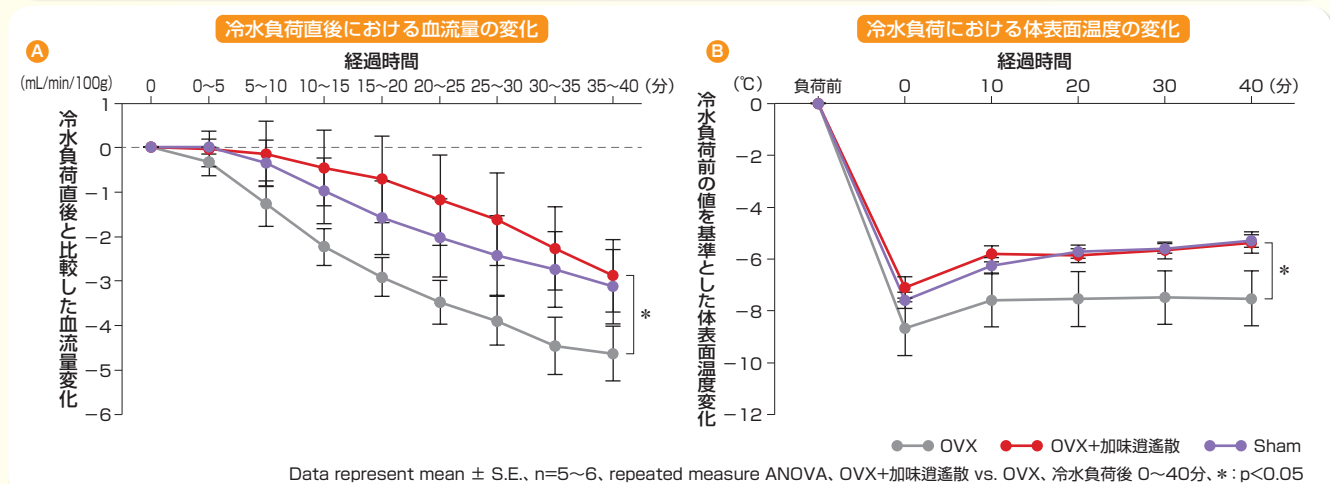
なお、試験には発情休止期のマウスを用いた。

【結 果】 図1-A、図1-Bに示したように、卵巣摘出マウスに冷水負荷を行うことで、血流量および体表面温度の低下が確認された。加味逍遙散600mg/kg投与群ではコントロール群と比較して血流量の低下が有意に抑制され、体表面温度においては、コントロール群と比較して加味逍遙散投与群では、冷水負荷直後の体表面温度の回復が有意に促進される結果となった。

【試験 2】

卵巣摘出マウスにおける冷水負荷実験により、加味逍遙散が冷えによる血流量の低下を抑制することが明らかになった。そこで、加味逍遙散の血流量改善メカニズムにつ

図1 冷水負荷による血流量および体表面温度の低下に対する加味逍遙散の効果



いて検討するために、冷えによる交感神経優位な血管収縮に対する作用を、ラットの胸部大動脈を用いてイージー・マグナス装置にて検討した。

【方 法】 7週齢のWistar系雄性ラットの胸部大動脈を摘出し、従来の方法に準じて測定した⁶⁾。なお試験には、0.1μMフェニレフリンおよび1μMアセチルコリンにて正常な血管収縮反応を認めた血管を用いた。

【結 果】 図2-Aで示したように、0.1μMフェニレフリンを添加し収縮させた血管に100μg/mL加味逍遙散エキスを添加することにより、43.5%の血管収縮の緩和が認められた。この結果から、加味逍遙散は交感神経優位な血管収縮を弛緩する可能性が示唆された。また、エタノール抽出を行った加味逍遙散(エタノール可溶部)の添加でも血管収縮の緩和が確認された(図2-B)。通常の加味逍遙散エキスと比較し、10%程度弛緩率が上昇したことから、エタノール可溶部に血管の弛緩に関与する物質が多く含まれている可能性がある。さらに、加味逍遙散にはエストロゲン様作用があることが知られているため、エストラジオールでも同様の実験を行った結果、同様の血管収縮の緩和が確認された(図2-C)。

【試験 3】

加味逍遙散のエストロゲン様作用を確認するため、エストロゲン(E2)依存的に増殖する細胞であるMCF-7細胞(ヒト由来乳がん細胞)を用いて評価した。

【方 法】 培養培地で24時間培養後、各試薬を溶解した実験培地に交換した。その後、72時間後に試薬添加培地を交換し計7日間培養した後、MTT法⁷⁾にて細胞生存率(%)を測定した。なお、陽性対照にはエストラジオール(E2)を使用した。

【結 果】 図3に示したように、加味逍遙散エキスは濃度依存的な細胞増殖を示し、ICI182,780(エストロゲン受容体阻害薬)によりその増殖が抑制されたことから、エストロゲンレセプター依存的なエストロゲン様作用が確認された。

考察とまとめ

本検討では、冷水負荷させることにより交感神経を緊張させ、血管収縮によって血流量低下を引き起こすことで、冷えの状態を再現した。卵巣摘出マウスを用いた結果、加味逍遙散投与群において冷水負荷による血流量低下の抑制、体表面温度の回復を促進した。したがって、加味逍遙散は血流量低下による冷えに効果があると考えられる。加味逍遙散の血流改善メカニズム検討のために、ラットの胸部大動脈を用いて血管収縮を評価した結果、交感神経刺激物質で収縮状態にある血管に対し、加味逍遙散の添加で収縮緩和が認められた。この結果から、加味逍遙散は交感神

図2 フェニレフリンによる血管収縮に対する加味逍遙散あるいはエストラジオールの影響の效果

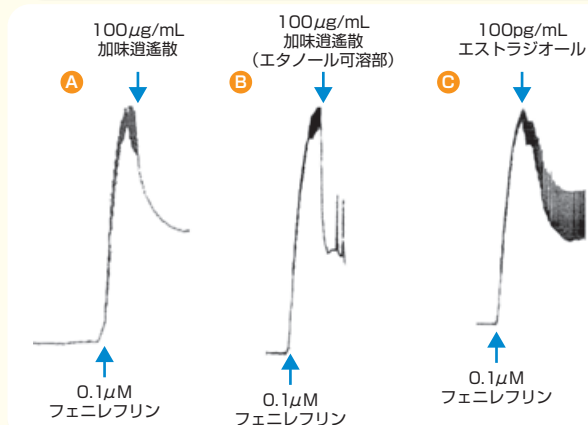
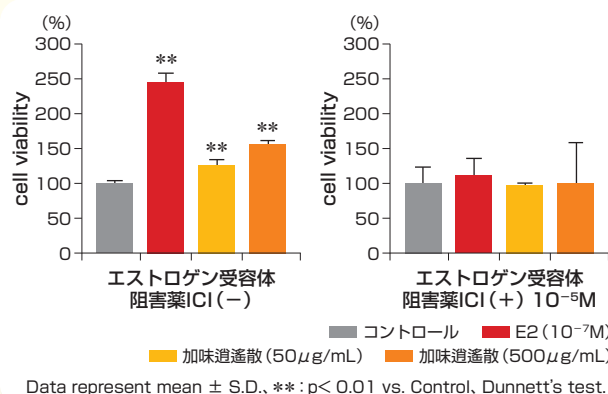


図3 MCF-7細胞に対する加味逍遙散の效果



経優位な血管収縮を緩和することで血流量を改善し、冷えを改善している可能性が示唆された。また、女性ホルモンであるエストロゲンは血管拡張作用があることが報告されている。今回、エストロゲンを添加した際も血管拡張作用が認められており、加味逍遙散がエストロゲン様作用を持つことが考えられた。

さらに、MCF-7細胞を用いた試験で、加味逍遙散のエストロゲン様作用を確認できた。

以上の結果より、加味逍遙散がエストロゲン様作用により自律神経の調節や血管収縮を緩和し、血流量を改善している可能性がある。

【参考文献】

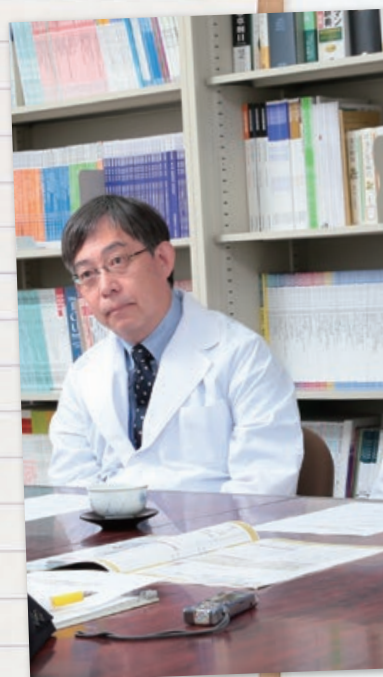
- 1) 後山尚久: 冷え症の病態の臨床的解析と対応ー冷え症はいかなる病態か、そして治療できるのか。医学のあゆみ 215: 925-929, 2005.
- 2) 丁宗鑑 ほか: モノグラフ 漢方方剤の薬効・薬理, 医歯薬出版株式会社。東京: 104-114, 2009
- 3) 横本 深 ほか: 冷えなどを主訴とする症例に対するTJ-23, TJ-24の治療効果。診療と新薬 18: 473-481, 1981
- 4) 深谷孝夫 ほか: 更年期不定愁訴に対するTofisopam (Grandaxin®) と加味逍遙散併用の併用療法。産婦人科の世界 44: 443-447, 1992
- 5) 西川桃子 ほか: 冷え症の定義, 測定, 特徴および妊婦の冷え症に関する文献レビューと今後の研究の方向性。京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻紀要: 健康科学: health science 6: 57-65, 2009
- 6) 利美賀子 ほか: 老化血管に対するポリフェノール含有赤ワイン凍結乾燥物の内皮依存的弛緩作用とその機序: 若齢血管との比較。山形医学 23: 33-41, 2005
- 7) MIYAKODA, M: Determination of preservatives in foods by direct Extraction. Tokyoto Kenkou Anzen Kenkyu Center Nenpo (Ann. Rep. Tokyo Metr. Inst. P. H.) 55: 101-106, 2004

特別企画

医局紹介

鹿児島大学 漢方薬理学講座の 新たな取り組み

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授 乾 明夫 先生
特任講師 安宅 弘司 先生
特任助教 宇都 奈々美 先生



1868年に開設された薩摩藩医学校からの歴史を持つ鹿児島大学医学部・大学院医歯学総合研究科に、2018年4月、『漢方薬理学講座』が開設された。同講座は、同学心身内科学分野で長年教授を勤められ、わが国の心身医療の発展に大きく貢献されている乾明夫先生が特任教授として着任され、「医食同源」を含めた漢方に焦点を当てた研究がこれから進められようとしている。

本号では、これからの研究成果が期待される同講座の乾教授、特任講師の安宅弘司先生、特任助教の宇都奈々美先生に、現状の体制と今後の取り組み、そして将来に向けての抱負などをお伺いした。

“やり残した”研究を完遂したい

乾 私が漢方と出会ったのは、もう四半世紀以上も前のことになります。当時、臨床においては人參養榮湯などの漢方処方薬の有用性を実感していました。さらに、基礎研究においても人參養榮湯と神経ペプチドY (NPY) の研究を行っていたのですが、なかなか見るべき成果を出すに至りませんでした。その後、六君子湯の研究や漢方診療センターでの診療と、漢方との付き合いは長く続いているのですが、常に頭の片隅には“やり残した”人參養榮湯がありました。

退官時期が迫りつつある時期に、かつての“やり残した”ことをやろうと考えて、再度、人參養榮湯の研究を開始しました。とは言っても限られた時間内に研究を終えることが難しかったこと、2016年11月に発足した『フレイル漢

方薬理研究会』が軌道に乗り始めたこともあり、どのように研究を継続しようかと模索していたところにクラシエ製薬株式会社のご支援の下、新たに本講座が開設されることになり、特任教授をお引き受けしました。

このような経緯で発足した本講座では、私のこれまでの研究成果も集約して、人參養榮湯を中心に漢方の研究を進めてまいります。

強力な布陣でスタートした漢方薬理学講座

乾 本講座は専任教員が、特任教授の私と特任講師の安宅弘司先生、特任助教の宇都奈々美先生の3人です。安宅先生は薬学の専攻で、消化管運動のご研究をされた後に骨髄を中心に幹細胞の研究にも携わってこられたという経歴



をお持ちの先生です。宇都先生は大学院で東洋史を専攻され、漢方の原典を読むことができるという特異な才能をお持ちの先生です。

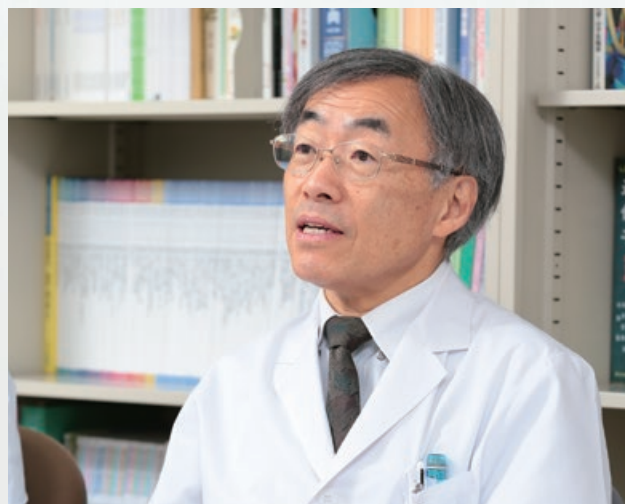
本講座は、臨床医である私と薬学の専門家である安宅先生、そして古典の専門家である宇都先生をコアメンバーとしています。さらに兼任教官には心身内科学分野講師の網谷東方先生が、客員教授には長年、食欲中枢の研究を手掛けておられる矢田俊彦先生(元 自治医科大学生理学教授)と、マイタケMD-フラクションを作られた難波宏彰先生(元 神戸薬科大学微生物化学教授)が参画してくださっています。

このように、多彩で強力なスタッフにご協力いただきながら、一つでも多くの成果を公表したいと考えています。
安宅 私は、以前に生薬成分の医薬品を扱う企業で研究をしていたという経歴があります。そのためだけではありませんが、当時から漢方には非常に興味を持ち、漢方や生薬の可能性を実感していました。その後、滋賀医科大学や札幌医科大学で骨髄幹細胞の研究にも携わる機会をいただきましたこと、さらには乾先生との出会うことができたことが、本講座への参画につながっています。

宇都 私は大学院で宗教史を専攻していたのですが、中国と日本との物流に生薬も含まれるため、漢方や生薬にも興味を持つようになりました。そして、博士課程からは漢方の古典の研究を始めました。さらに姉が心身医療科の医師であった関係で乾先生と知り合うことができ、先生からお誘いをいただいたことが今につながっています。

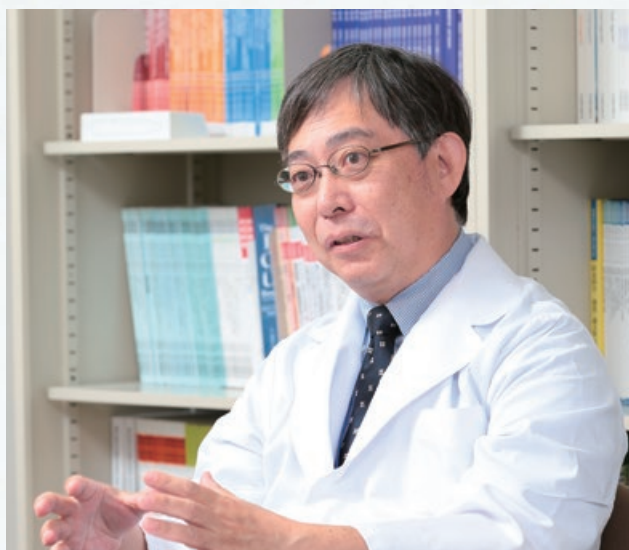
四半世紀前から注目していたNPY空腹系

乾 私が漢方の研究に携わるようになった当時から注目していたのがNPY(Neuropeptide Y)空腹系です。NPYやPYY(Peptide YY)は1980年頃にカロリンスカ研究所の立元一彦先生が見出された脳腸ペプチドですが、先生からNPYを頂戴して研究をしていました。当時はすでに人参養栄湯が食欲不振に有用であることを臨床現場で実感していましたので、人参養栄湯や生薬がNPYに及ぼす影響、作用点の解明を目的に研究を続けていました。ただ残念なことに、当時は生薬の扱いに不慣れだったことや、薬学研究者との連携が十分ではなかったため、“やり残した”研究



乾 明夫 先生

鹿児島大学 漢方薬理学講座の 新たな取り組み



安宅弘司 先生

となっていました。

一方で、臨床において人參養榮湯は使用頻度が高くて高い処方があります。本当に“効く”のです。たとえば、助手に任用されて3年目から病棟医長をしていたころ、悪性リンパ腫の30歳代の女性患者さんの主治医をしていました。抗がん治療による白血球減少で何度となく危機的な時期もあった患者さんですが、その方が疲労感と食欲不振を訴えられました。そこで人參養榮湯を処方したところ、明らかな効果を確認しました。このような効果が期待できる西洋薬はないだけに、“この薬は使える”という臨床医の直感がありました。

漢方の研究は、いつの間にか私の中心になっていました。なかでも、空腹系に対する漢方の影響については長年注目しています。1999年にはグレリンが発見され、現在、グレリン受容体作動薬の開発が進んでいます。しかし、NPYの受容体作動薬については、脳内へ到達させることが困難なことから創ることができなかったようです。ということは、NPY空腹系に作用して食欲不振を改善する可能性がある薬剤は人參養榮湯です。しかも、われわれは食欲不振を改善したい目の前の患者さんに人參養榮湯を処方することができます。

人參養榮湯の幹細胞に及ぼす影響を中心に 研究を展開

乾 人參養榮湯は基礎・臨床ともに多くの検討がなされていますが、中でも造血幹細胞の増殖を促進することはよく

知られており、がんの支持療法に広く応用されています。本講座ではさらに、間葉系幹細胞に及ぼす人參養榮湯の影響を検討することで、人參養榮湯の“若返り効果”に注目しています。もう一つは、フレイルとその基礎疾患として重要な糖尿病について、糖尿病モデルを用いて骨髄や臓器の合併症に対する保護作用など人參養榮湯のメカニズムの解析を進めたいと考えています。さらに、臨床の先生方にもご納得いただけるよう病理学的な解析も進め、原典や古典の記載を踏まえた考察も加えてまいります。

臨床研究については、個々の症例を詳細に検討することで人參養榮湯の効果をより明確にしていきたいと思います。また、“若返り効果”が明らかにされている八味地黄丸などの補腎剤と人參養榮湯の組み合わせの効果についても検討してみたいと考えています。そして、ゆくゆくは老化の本体に関わる研究にまで進めることができるようになることが理想です。

新たなエビデンスの構築に向けて

乾 私は、今まで携わってきた学会や行政関係などの仕事から敢えて退き、これからは漢方研究に特化してまいります。本講座での研究を推進することはもちろんですが、『フレイル漢方薬理研究会』やクラシエ製薬(株)の漢方研究所とも密に連携することで得られる多くの成果を、より広く発信したいと考えています。また、フレイルと漢方に関する論文執筆等のご依頼も多数頂戴していますので、できるだけご要望にお応えすることで、フレイルにおける漢方



宇都奈々美 先生

の有用性を多くの皆さんにお伝えしたいと考えています。そして、老化のメカニズムに漢方を組み入れながら、“古くて新しい薬”として漢方を位置づけ、ガイドラインにも強く使用が推奨されるように研究成果を発信し続けたいと思っています。

安宅 素晴らしい機会をいただきましたので、「漢方だから良い」という何かを見つけたいと思っています。現在の西洋医学では、ある複合物質から有効成分を発見し単一物質として医薬品にするという流れがありますが、漢方は“渾然一体とした複合が良い”“生薬が合

わさっているから良い”と思います。たとえば、人参養湯なら12種類の生薬を一緒に煎じることによって得られるさまざまな成分による多様な作用が一体となって治療効果を発揮することが漢方の特徴であり、漢方の良さでもあると思います。それがなぜなのか、ということを解明する、すなわち複合成分をサイエンスにすることは非常に難しいことだと思いますが、本講座での研究から何らかのヒントをつかむことができればよいと考えています。それが、漢方の良さをより強く認識することにもつながり、さらには西洋医学を凌駕することにもなると思います。

宇都 漢方のいろいろな会に参加して感じることは、漢方に興味をお持ちなのに表現が難解で理解しにくいとおっしゃる先生が非常に多いことです。難解な表現を理解された先生しか漢方を使わない、ということになると、漢方は非常に狭い世界の医学ということになってしまうと思います。私は、古典や漢方の表現の仕方も含めて、分かりやすい形でご提供できれば、漢方の発展に大きくつながるのではないかと考えています。その手助けになるような仕事ができればよいと思っています。

乾 漢方を一部の専門医師による“オタク”の世界の医学としてはいけない、もっと広く漢方の良さをお伝えしなければならぬと思います。そのためには、宇都先生が言われるように、難解な表現を分かりやすくお示しすることで、今まで漢方に興味はあっても処方躊躇されていた先生には使用のきっかけになると思います。また、漢方は長年の伝統がありますが、書物に記載されていることや先人



の口訣のすべてが正しいかどうかということを検証することにも必要だと考えています。

本講座は小さいながらも、臨床・薬学・古典の専門家がそろった強力なメンバーで構成されています。今後、われわれの研究成果をより多く、より広く発信することで、漢方を一人でも多くの方々の健康長寿につなげたいと思います。



Kracie



twice or three times a day 選べるやさしさ



スティックで、健やかな暮らしへ

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

クラシエ医療用漢方専門ウェブサイト「漢・方・優・美」 <http://www.kampoyubi.jp>

■各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

2012年5月作成