

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

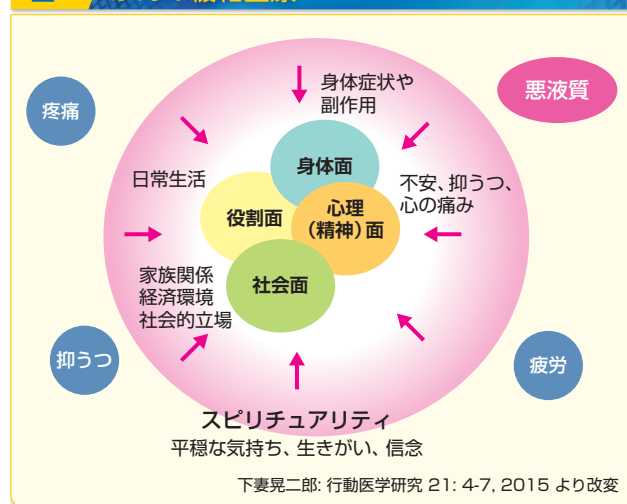
価で、世界的には患者の予後を改善していないという⁶⁾。がん緩和医療での漢方の意義は確立されているが、漢方薬による長期生存例の存在も知られている。人参養栄湯の薬価は、免疫チェックポイント阻害剤の0.4%以下であり⁹⁾、この安価で良質な漢方薬を、エビデンスをより一層明確にし、さらなる臨床応用を進めてゆく必要がある³⁾。

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)。

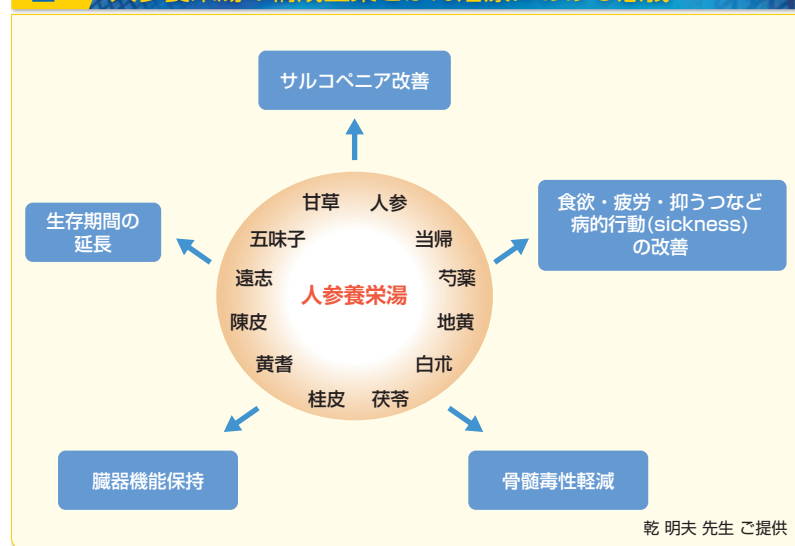
人參養榮湯は芍薬、当歸、陳皮、黄耆、桂皮、人參、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成される(図2)。本薬の主成分には、甘草由来のグリチルリチン酸、芍薬由来のペオニフロリン、人參由来のサポニン類(ギンセノシド)、陳皮由来のヘスペリジン・ナリンジン、白朮由来のアトラクチレノリドI・III、黄耆由来

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



乾 明夫 先生 ご提供

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