phil漢方

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く（第4回）

人参養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する

～食欲/摂食低下を改善する人参養栄湯の可能性～

漢方臨床レポート

- 妊娠中の蛋白尿、浮腫に対する柴苓湯の効果
  ～妊娠高血圧腎症の予防的意義について～
- 消化器がん化学療法による副作用症状に対して
  人参養栄湯が有効であった3症例

MEDICAL Publisher

ISSN 1347-6882

No. 76

CONTENTS

▶ Special Interview
フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く（第4回）

人参養栄湯が秘める可能性を
科学的に解明する
～食欲/摂食低下を改善する人参養栄湯の可能性～ … 3
関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長
神戸大学大学院医学研究科 客員教授 矢田 俊彦

▶ 人参養栄湯を使いこなす③
～そもそもなぜ人参「栄養」湯ではないのか～… 9
入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

▶ 漢方薬理・最前線
十全大補湯 2 … 10
名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

▶ Seminar Report
Meet the Expert 2019
～Frailty & Sarcopenia～ … 14
国立研究開発法人 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 上園 保仁
医療法人 三谷ファミリークリニック 院長 三谷 和男
大阪医科大学 健康科学クリニック 教授 後山 尚久
名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学教室 教授 葛谷 雅文
医療法人 向坂医院 院長 向坂 直哉
センプククリニック 院長 千福 貞博
いまい医院 院長 今井 環
タケモトクリニック 院長 竹本 喜典

▶ 漢方臨床レポート
妊娠中の蛋白尿、浮腫に対する柴苓湯の効果
～妊娠高血圧腎症の予防的意義について～ … 22
よしかた産婦人科 善方 裕美

消化器がん化学療法による副作用症状に
対して人参養栄湯が有効であった3症例 … 25
市立藤井寺市民病院 外科 福原 研一朗

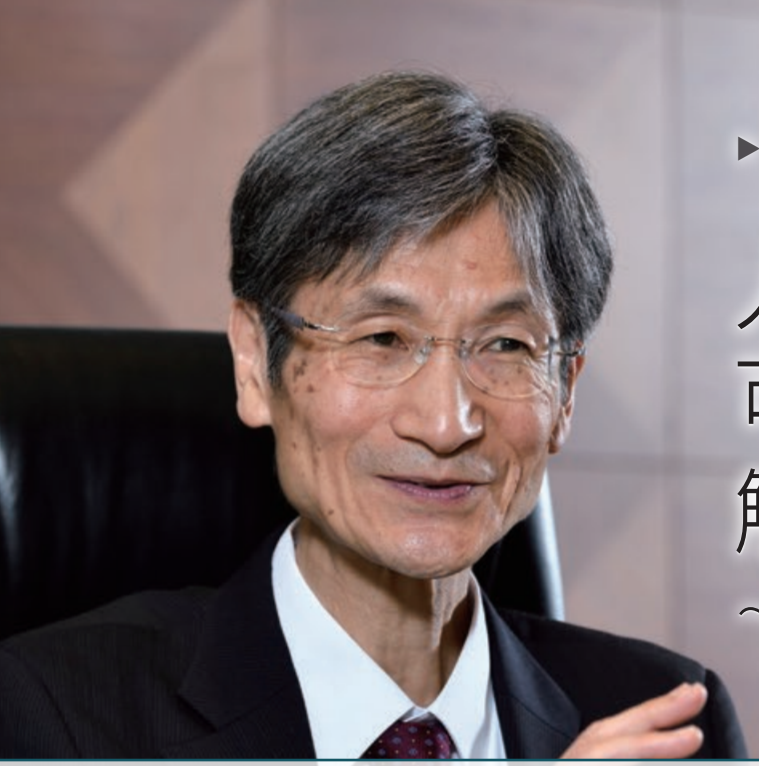
▶ BASIC RESEARCH
紫外線誘発性皮膚炎症に
対する柴苓湯の有用性 … 28
クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 尾山 真菜実、村田 健太、藤田 日奈

▶ 当院における漢方診療の実際
アンチエイジングの可能性を秘めた
人参養栄湯は高齢者医療に不可欠な薬剤 … 34
医療法人財団 額田記念会 額田記念病院 副院長、整形外科 漆原 信夫

phil漢方
No. 76
(2019年7月発行) ISSN 1347-6882
株式会社
メディカルパブリッシャー
〒102-0073
東京都千代田区九段北1-8-3
カサイビル II

編集委員 川越 宏文
多久島 康司

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いただきますようにお願い申し上げます。



▶ Special Interview
フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く（第4回）

人参養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する

～食欲/摂食低下を改善する人参養栄湯の可能性～

▶ プロフィール **矢田 俊彦** 先生
関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長
神戸大学大学院医学研究科 客員教授

1983年	京都大学大学院医学研究科 博士課程修了（生理学）
1983～1984年	東京医科歯科大学医学部 生理学第二講座 助手
1984～1987年	米国マイアミ大学、米国コーネル大学 研究員（生理学、薬理学）
1987～2000年	鹿児島大学医学部 生理学第一講座 助教授
1991～1993年	米国チューレン大学 客員助教授（内科学）
1996～2000年	岡崎国立共同研究機構生理学研究所 客員助教授（細胞内代謝研究部門）
2000～2018年	自治医科大学医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授
2009～2015年	自然科学研究機構 生理学研究所 客員教授（環境適応機能発達研究部門）
2018年～	関西電力医学研究所 統合生理学研究センター センター長 統合生理学研究部 部長
2018年～	神戸大学大学院医学研究科 客員教授
2018年～	自治医科大学 客員教授
2018年～	鹿児島大学 客員教授

フレイルは食欲低下、体重減少、筋力低下、疲労感、うつ様症状などの心身活動の低下を含む複合的な病態であり、高齢化が急速に進行する現代社会において深刻な問題である。

「フレイル漢方薬理研究会」の世話人のお一人である関西電力医学研究所 統合生理学研究センター センター長の矢田俊彦先生は、一見すると複雑に見えるフレイル病態の最上流に『食欲/摂食低下』があることから、食欲不振を改善する人参養栄湯はフレイルの有効な予防・治療手段であるとの視点に立ち、食欲調節メカニズムにおける人参養栄湯の作用を中心に、人参養栄湯のフレイルに対する作用メカニズムについて検討を進めておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第4回は、矢田俊彦先生にご自身の研究成果と、現在進行している検討から示唆されることを踏まえ、人参養栄湯のフレイルに対する作用メカニズムと臨床的な可能性についてお伺いした。

I フレイルの病態の最上流に位置する食欲/摂食低下

― フレイルと食欲/摂食低下との関係について、先生のお考えをお聞かせください。

矢田　食事を摂取することは、身体や脳機能など全身機能のすべてにおいて不可欠であることは言うまでもありません。したがって、食事が十分に摂取されないと全身のあらゆる機能が低下する、すなわちフレイルが引き起こされることが容易に予想されます。

　フレイルの病態は、骨格筋の量と機能の低下などの身体的な機能低下やうつ様症状、認知機能の低下といった脳機能の低下など多岐にわたっており、一見すると非常に複雑

人参養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する～食欲/摂食低下を改善する人参養栄湯の可能性～

な病態です。しかし、私はそこに共通のメカニズムがあると考えました。それが『食欲/摂食低下』です。

そして、食欲/摂食低下を改善することによって、低下した心身の機能を回復することができるのではないか、という考えに基づいて現在、検討を進めています。

― 食欲/摂食低下とフレイルの関連について解説をお願いします。

矢田　食欲/摂食低下により、第一に、アミノ酸・グルコースの不足を招き、その結果インスリン不足をきたします。そして、インスリンとアミノ酸の不足は筋萎縮をきたし、身体的フレイルを招きます。また、グルコース・インスリンの不足に加えて微量栄養素の不足は脳機能の低下、すなわち精神的なフレイルを招くと考えられます。第二に、食事に伴う口腔や消化管への化学的な刺激や機械的な刺激も全身機能の維持には非常に重要です。

したがって、食欲/摂食低下はフレイル病態の最上流にあり、食欲/摂食低下を改善することがフレイルの改善につながると考えられます（図1）。

― ストレスも食欲/摂食低下をきたすことから、高齢者だけの問題ではないと思います。

矢田　年齢にかかわらず、多くの方はストレスを受けることで食欲不振をきたします。また、癌患者さんのように、癌による食欲不振だけでなく、癌であることの悩みによる精神的なストレスも食欲不振につながります。その際、ストレスに伴う食欲不振を改善できれば、たとえ疾患そのものは治せなくても、患者さんのQOL低下を改善できると思います。

たとえば、癌患者さん、うつ病患者さんの多くは食欲不振をきたし、そのために全身状態が悪化してQOLが低下しますが、食事摂取の観点から介入することで身体の状態はかなり改善する可能性があります。

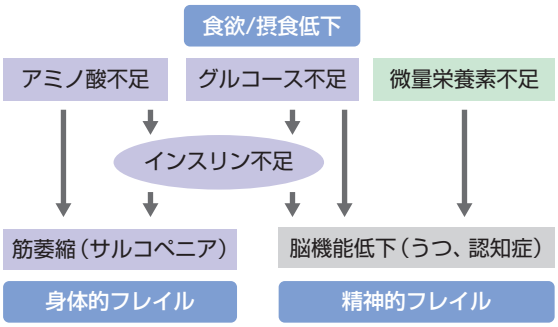
このように食欲不振を改善することは、高齢者はもちろんのこと、若年者も含めていろいろな病態の改善に有効であると思います。

― 今までは食欲不振を改善するための治療手段がありませんでした。

矢田　今までは食欲を改善する手立てがなく、食欲不振に介入することが必要であることは“わかっている”のだけれども、有効な方法がなかったのです。

しかし、私たちは今、漢方薬、そして人参養栄湯という治療手段を手にしています。それを有効に利用して食欲/摂食低下に介入することで、フレイルはもちろん、種々の疾患や病態へのアプローチが可能となりました。

図1 ｜ 食欲不振によるフレイル発症メカニズム



矢田 俊彦 先生 ご提供

II 食欲のメカニズム ―摂食中枢における食欲促進系と食欲抑制系―

―食欲のメカニズムについて解説をお願いします。

矢田　食欲は、視床下部に存在する摂食中枢により調節されています（図2）。空腹時にはグレリンや低血糖などが、視床下部弓状核のNPY（Neuropeptide Y）とAgRP（Agouti related peptide）という2つの神経ペプチドを発現するニューロン（NPY/AgRPニューロン）を活性化します。NPY/AgRPニューロンは、末梢の種々の情報を受け取る「一次中枢」であり、さらにその情報は「二次中枢」である室傍核

への投射を介して摂食行動を引き起こします(食欲促進系)。

一方、食欲抑制系については一次中枢にPOMC(Pro-opiomelanocortin)ニューロンがあり、高血糖やインスリン、レプチン、あるいはストレス負荷によって産生されるセロトニンなどで活性化されます。さらにその情報は室傍核に投射され、食欲抑制系の役者であるNesfatin、Oxytocin、CRHなどのニューロンに伝えられて摂食は抑制され、食欲は低下します。

― なぜ高齢者で食欲不振が起こり、それがフレイルにどのように影響するのですか。

矢田　加齢によってNPY/AgRPニューロンの活性自身が低下し、加えてこのニューロンに作用して活動を上げる末梢のグレリンの分泌や作用が低下することでさらにNPY/AgRPニューロンの活性が低下し、二重に食欲の低下が起こります。また、NPY/AgRPニューロンは食欲促進系の神経回路を作動するだけでなく、食欲抑制系の神経回路を抑制していますが、そのブレーキが十分にかかりません。このように、高齢者では食欲促進系が低下し食欲抑制系が上昇することによって食欲不振が起こります。

さらに、食欲不振が起こることによって摂食量が低下することは、グルコースやアミノ酸の摂取量の低下につながり、さらにインスリン分泌の低下をきたし、フレイルにつながるということになります。

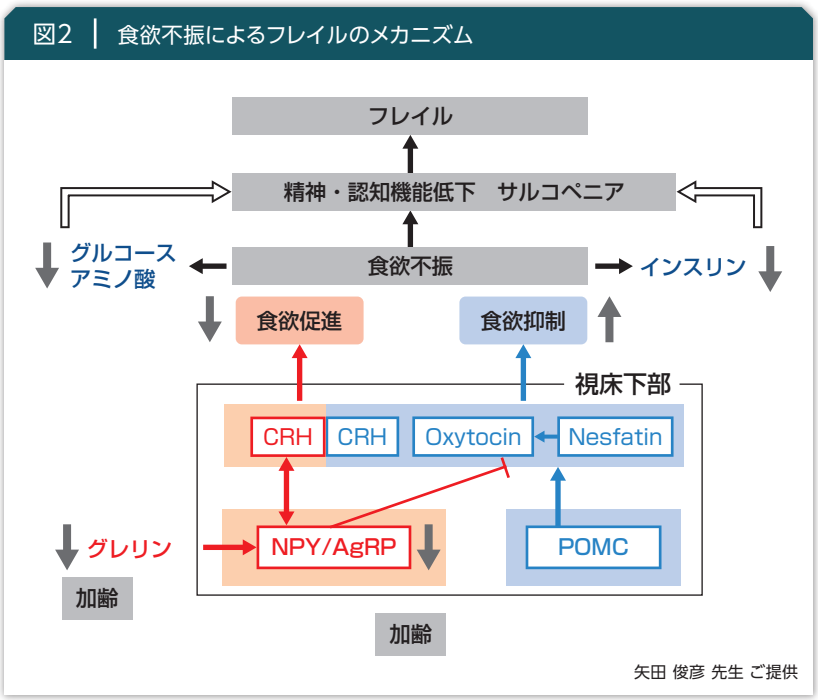


図2 | 食欲不振によるフレイルのメカニズム

矢田 俊彦 先生 ご提供

― NPY/AgRPニューロンを活性化することがフレイルへの介入につながります。

矢田　お示ししたように、グレリンの分泌が十分でない、あるいはグレリンは分泌されていても十分に効かない状態になるとグレリンはNPY/AgRPニューロンを十分に活性化できません。

ということは、グレリンとは別の何らかの方法でNPY/AgRPニューロンを活性化することが有効な介入ポイントとなります。そして、人参養栄湯がその一つであることが明らかとなってきたのです。

III 食欲不振に対する人参養栄湯の作用メカニズムについて

― 食欲/摂食低下に対する人参養栄湯の作用メカニズムについて解説をお願いします。

矢田　まず、私たちは抗がん剤のCisplatin(Cisp)を投与することで作製した食欲不振モデルマウスを用いて、人参養栄湯の効果を検討しました。Cisp(8mg/kg)を0日目と4日目に腹腔内投与し、さらに人参養栄湯投与群では人参養栄湯(1g/kg/日)を連日経口投与しました。対照群(人参養栄湯非投与群)では摂餌量は有意に低下しましたが、人参養栄湯投与群ではCispにより低下した摂餌量を完全に回復しました。また、体重も対照群では有意に低下しましたが、人参養栄湯投与群では有意に改善しました(図3：次頁参照)。

この目覚ましい摂食の回復の結果から、人参養栄湯は摂食中枢に作用している可能性が示唆されたので、さらにその作用メカニズムを解明するために、まずはグレリンに応答するNPY/AgRPニューロンに対する人参養栄湯の効果を検討しました。

視床下部弓状核から単離したニューロンの、細胞内Caイオン濃度($[Ca^{2+}]_i$)を指標に検討しました。グレリン投与によって$[Ca^{2+}]_i$が上昇したグレリン応答性ニューロンにおいて、人参養栄湯の投与によって$[Ca^{2+}]_i$が上昇しました。さらに免疫染色によって、このニューロンはNPYを発現していたことから、人参養栄湯はグレリン応答性のNPYニューロンを活性化することがわかりました。しかも、人参養栄湯はNPYニューロン全体の約32%をも活性化することを確認しました(図4：次頁参照)。

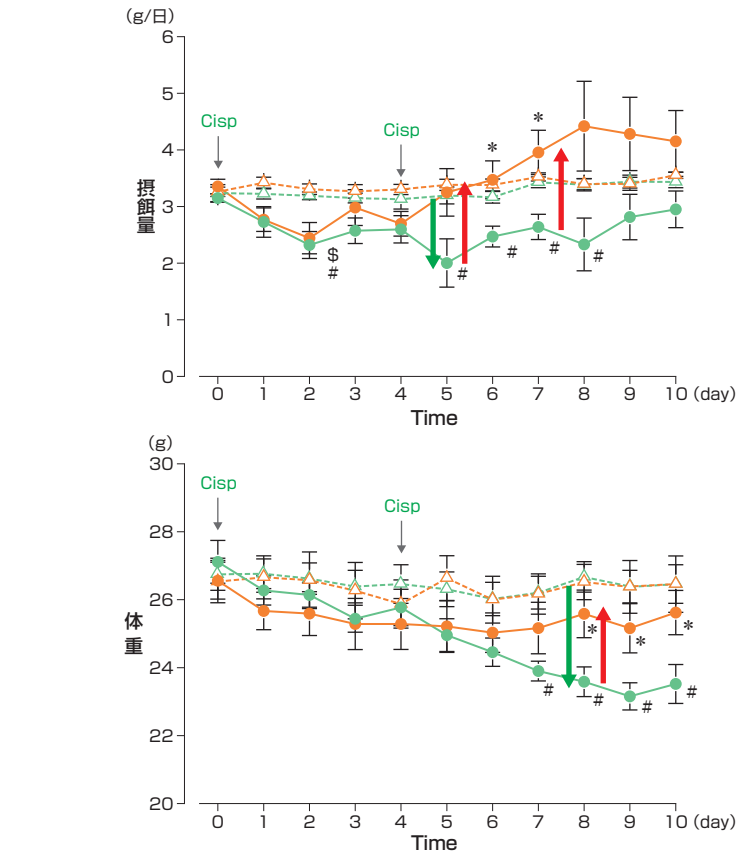
一方で、末梢のグレリンに応答するNPY

人参養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する～食欲/摂食低下を改善する人参養栄湯の可能性～

ニューロンはNPYニューロン全体の約40%であり、残りの60%はグレリン非応答性のニューロンであることを見出しています。そこで、グレリン非応答性のNPYニューロンに対する人参養栄湯の効果を検討したところ、末梢性グレリンに非応答でありながら人参養栄湯で活性化されるNPYニューロンの存在を見出しました（図5）。

つまり、人参養栄湯はグレリン応答性のNPYニューロンと非応答性のNPYニューロンの両方を活性化することが明らかになりました（図6：次頁参照）。

図3 ｜ 人参養栄湯の連日投与は抗がん剤Cisplatinによる摂食・体重低下を軽減

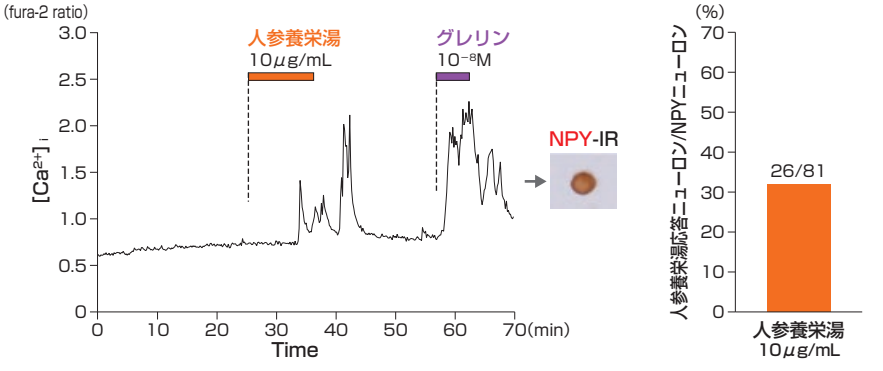


Cisp (i.p.) +人参養栄湯 1g/kg/日 (p.o.) (n=6)
Cisp (i.p.) +Distilled water (p.o.) (n=6)
Saline (i.p.) +人参養栄湯 1g/kg/日 (p.o.) (n=7)
Saline (i.p.) +Distilled water (p.o.) (n=8)

mean ± SEM　one way ANOVA, Bonferroni 多重比較検定
＊：p<0.05; Cisp+人参養栄湯 vs. Cisp+Distilled water
＃：p<0.05; Cisp+Distilled water vs. Saline+Distilled water
$：p<0.05; Cisp+人参養栄湯 vs. Saline+人参養栄湯

Goswami C, Inui A, Yada T et al.: Neuropeptides 75, 58-64, 2019（一部改変）

図4 ｜ 人参養栄湯によるグレリン応答性NPYニューロン活性化



Goswami C, Inui A, Yada T et al.: Neuropeptides 75, 58-64, 2019 (改変)

― 人参養栄湯による食欲/摂食低下に対する新たな作用が見出されました。

矢田　ヒトにグレリンを投与すると摂食量は増加するのですが、加齢に伴ってその効果は徐々に減弱し、消失していきます。この現象を、“グレリン抵抗性”と言いますが、細胞レベルにおける詳細なメカニズムについて、高齢者におけるグレリン抵抗性の責任細胞などについては明らかになっていません。

しかし、グレリン非応答性のNPYニューロンは責任細胞の一つである可能性が考えられます。すなわち、グレリン非応答性のニューロンが高齢者におけるグレリン抵抗性の責任機序ではないか、そしてこのニューロンを人参養栄湯が活性化することから、グレリン抵抗性の少なくとも一部は改善でき、そして食欲が回復するのではないかと仮説を立てています（図6：次頁参照）。

― NPY/AgRPニューロンにおいてグレリン応答性と非応答性の割合は、加齢に伴って変化しますか。

矢田　私の仮説を立証する上で、非常に重要な検討課題ですが、可能性はあると思います。通常年齢のマウスでは、その比率は40：60であることをお示ししましたが、加齢に伴ってグレリン応答性ニューロンの割合が低下することが考えられます。グレリン非応答性NPYニューロン

は、グレリンによる食欲とは関係しませんが、他の因子により誘導される食欲に関係していると推定されます。

たとえば、グレリンはNPYニューロンを活性化しますが、低血糖も活性化します。しかも両者に応答するニューロンがある一方で、グレリンと低血糖のどちらかにしか応答しないニューロンがあります。人参養栄湯についても、人参養栄湯応答性と非応答性ニューロンの比率はおおよそ3：7であることはご紹介したとおりです(図4)。

今後は、高齢マウスにおいてグレリン非応答性のNPYニューロンの割合が増加するか、そのニューロンを人参養栄湯が活性化するかを調べる必要があります。

― 六君子湯も食欲促進作用が確認されていますが、作用メカニズムに違いはありますか。

矢田　六君子湯についても同様の検討を行い、グレリンによるNPY/AgRPニューロン活性化を増強することを見出しました。一方で、グレリン非存在下においては六君子湯単独による著明な活性化は確認されませんでした。この結果から、六君子湯は主としてグレリン応答性ニューロンを活性化し、グレリンと協働して食欲を促進します。しかし、人参養栄湯はグレリン応答性ニューロンだけでなくグレリン非応答性ニューロンも直接活性化し、これら2つの経路で効果を発揮します。

このように、両者の作用メカニズムは大きく異なります。しかも、加齢に伴うグレリン抵抗性も含めて考えると、高齢者・フレイルへの介入には人参養栄湯が有利である可能性が考えられます。

― 摂食サーカディアンとの関係についての検討も必要だと思います。

矢田　私たちは現在、摂食サーカディアンリズムと人参養栄湯との関係について検討を進めています。たとえば、ラットは夜行性の動物ですから明期は休息してほとんど摂食しませんが、暗期になると摂食行動が起こります。

そこで、このような概日リズムを有するマウスに、いろいろな時間帯に人参養栄湯を投与することで摂食リズムに及ぼす人参養栄湯の影響について検討したところ、人参養栄湯の投与時間に関わらず摂食行動は暗期の時間帯から開始されました。このことから、人参養栄湯は生理的な食欲促進作用を有することが示唆されました。

たとえば、昼夜を問わずに食欲を亢進する物質であれば、明期(ヒトでは夜間)の摂食行動を刺激し、内臓肥満の蓄積につながることは容易に想像できます。しかし、人参養栄湯は摂食リズムを乱さずに生理的な摂食を促進するわけですから、生活習慣病を引き起こすことはないということになります。

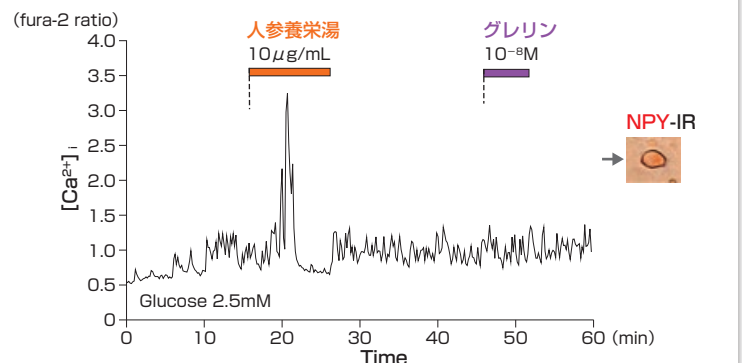
将来的には、フレイルの予防を目的にフレイル予備軍に対する人参養栄湯による介入も考える必要があると思いますが、その時に人参養栄湯はメタボを起こさずにフレイルを予防できる、というメッセージにもつながると思います。

IV　フレイル漢方薬理研究会への想い

― 最後に、矢田先生のフレイル漢方薬理研究会に込める想いをお聞かせください。

矢田　フレイルの病態は複雑で、しかも多岐にわたります。しかし、そのような病態であっても、基礎・

図5 ｜ 人参養栄湯によるグレリン非応答性NPYニューロン活性化



Goswami C, Inui A, Yada T et al.: Neuropeptides 75, 58-64, 2019 (改変)

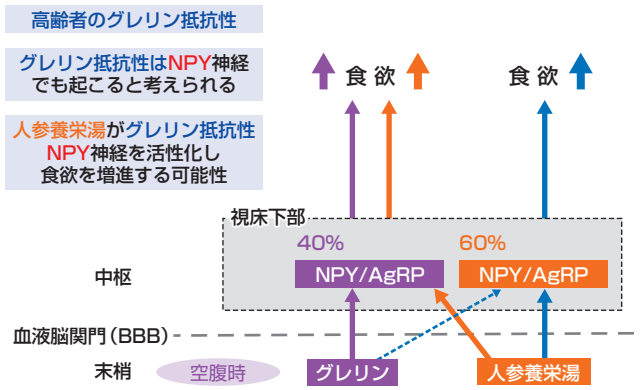
人参養栄湯が秘める可能性を科学的に解明する～食欲/摂食低下を改善する人参養栄湯の可能性～

臨床、また様々な専門分野のエキスパートのメンバーがあらゆる側面から検討し、それぞれの局面をクリアにすることで、全貌が明らかになってくると思います。

私は、フレイルの最上流に位置する『食欲/摂食低下』からフレイルの病態にアプローチし、人参養栄湯による食欲/摂食低下の改善がフレイルの改善につながる経路を検証したいと思っています(図7)。人参養栄湯による食欲改善が次にどのようなフレイル症状の改善をもたらすのか、本研究会の諸先生と共同研究によって明らかにしていきたいと思っています。

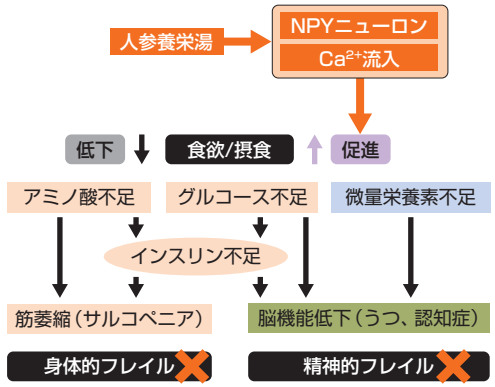
現在、フレイルの方は多くいらっしゃいますし、高齢化の急速な進展はフレイルの方の急激な増加につながります。そのような流れに“待った”をかける、さらにフレイルの治療だけでなく予防に有効な手立てとなる可能性のある人参養栄湯について、しっかりとしたエビデンスを構築し、その情報を広く提供できるようになれば、本研究会としての意義も非常に大きいものと思います。

図6 | 高齢者のグレリン抵抗性ー人参養栄湯による食欲不振の改善



矢田 俊彦 先生 ご提供

図7 | フレイルに対する人参養栄湯の可能性



矢田 俊彦 先生 ご提供

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：山下裕之

COMMENT

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 先生

グレリン-神経ペプチドY(NPY)系は、飢えに応答する空腹系であり、進化の長い歴史の中で種を維持させてきた、生命の根幹の位置するシステムの一つである。近年、このグレリン-NPY空腹軸の老化が、フレイルの発症に重要であることが示唆されている。人参養栄湯は食欲不振の第一選択薬の一つであり、がん悪液質の食欲不振やサルコペニア(骨格筋萎縮)の治療に長年用いられてきた。

矢田先生らは電気生理学的手法を駆使し、人参養栄湯がグレリン-NPY空腹軸を全体として活性化し、これが強力な人参養栄湯の作用機構の根幹をなすという重要な知見を報告された。すなわち、人参養栄湯はグレリンの分泌を増加するのみならず、グレリン応答性および非応答性の両者のNPYニューロンを活性化する。これに対し、六君子湯はグレリン応答性NPYニューロンのみを活性化する。この相違が、人参養栄湯をして最強の補剤と称されてきた所以でもあろう。

神経ペプチドYは、カロリー制限による健康長寿の根幹をなすことが知られている。NPYは、カロリー制限による寿命延長、ストレス耐性(レジリエンス)のみならず、腫瘍(発がん)抑制効果を担うことが報告されている。最近、カロリー(糖質)制限やその模倣薬を用い、抗がん剤耐性腫瘍などに、新たながん治療として応用する試みがなされている。人参養栄湯は、がん緩和医療に広く応用されてきたが、その制がん作用に同じメカニズムが働いている可能性もあろう。

人参養栄湯を使いこなす 3

～そもそもなぜ人参「栄養」湯ではないのか～

入江漢方内科クリニック吉祥寺 入江 祥史

筆者がこの処方を知ったのは割と早い時期で、漢方を専門的にやる前のことであった。上級医が（おそらく深い考えもなく）入院患者によく人参養栄湯を処方していたのだが、そのときに思ったのが「何で『養栄』湯なんやろ？『栄養』のほうが普通やろ？」ということである。

栄養は、以前は「営養」と表記されることも多かったようで、20世紀になって栄養学の創始者・佐伯矩氏が「栄養」と表記し、今はこれに統一されている。「栄え、養う」という意味が込められているとか。

しかし、人参養栄湯の養栄はそういう意味ではない。漢文式に読めば「栄を養う」のである。漢方の古い本では「栄」を「営」とも書くから、人参養栄湯は本来「営を養う」湯（スープ）だったのである。

では、営とは何か。これは衛と並べて“営衛”などと使うことが多いが、「衛」は防衛・衛星など、外から敵を防ぎ内を守ることであり、「営」は経営とか営倉などの営で「内側にある大事なもの（お金や食糧）」のことである。

漢方で言えば、**衛は気**であり**営は血**である。気が体表を巡ることで、病原の侵入を防ぎ、体表を温め、手足を動かし、発汗過多を抑え、止血する。血は体内にあって、身体各部へ栄養分を届け、筋骨を作って維持したりする。これらをまとめて「衛気営血」とも言ったりする。

さて、人参養栄湯の成分には、血をつくる成分（当帰・芍薬・地黄）が含まれていたが、これが営（営血）を養う、つくる、増やすのであるから、「営を養う」→「栄を養う」→「養栄」でよいわけだ。頭に「人参」が付いているのは、“人参が入った養栄目的のスープです”という意味であり、人参は言わずと知れた補気薬の王様のようなものだから、人参養栄湯が補気作用をも持つことを端的に表現しているのだ。

「ならば、十全大補湯だって補気・補血ともやるから、十全大補湯こそ人参養栄湯と呼べるんじゃないか？」という意見も出るだろう。確かにそうだが、それだといまの人参養栄湯の名前は何とする？十全大補湯は、気も血も十分に補う気血双補の王道をいく処方だが、人参養栄湯は補気もたしかにやるけれども、補血（＝養栄）が中心なのだ。人参養栄湯は、十全大補湯の補血力を増し、さらに本連載の前回述べたように五味子・陳皮・遠志を加えた「十全大補湯のバリエーションのひとつ」なのだ。

本連載の初回に、人参養栄湯は高齢者の長期にわたる冷え、疲労によいと書いたが、**高齢者は陰血**（⇔対になるのは「陽気」）**が不足**しており、このために体が乾燥してきて“枯れて”いくのである。これを治すには補陰（補血）が適当だということになる。血は筋を養うので、**人参養栄湯は高齢者の筋肉量低下→フレイルにいかにも良さそう**だ。

次回は最終回だが、十全大補湯以外によく問題になる処方との使い分けについて検討する。

（次号へ続く）

漢方薬理・最前線

十全大補湯 2

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授　牧野 利明

担がんモデル

山崎ら[1]は、マウスの尾静脈にマウス腎細胞がん株のRenca細胞を投与した。生薬から調製した十全大補湯エキス（桂枝、白朮を使用。ヒト常用量の約20倍量）は、がん細胞移入の1週前から4週間連続して自由飲水により投与した。その後屠殺し、肺における転移結節数を測定したところ、対照群と比較して十全大補湯エキス投与群において有意な低値が観察された。

Muraishiら[2]は、マウスの尾静脈にRenca細胞を投与し、その後、医療用十全大補湯エキス原末（以下、JTTとする）（蒼朮配合、ヒト常用量の約0.5倍量）を14日間連続経口投与した。また、がん細胞移入後5日目から5日間連続して、インターフェロン（IFN）-αを腹腔内投与した。がん細胞移入後20日目に屠殺し、肺を摘出して評価したところ、がん細胞の結節数は、対照群と比較してJTT単独投与群では差が認められず、IFN-α単独投与群で有意な低値を示したが、両者を併用した投与群ではそれぞれの単独投与群と比べて有意な低値が示され、両者の併用効果が認められた。IFN-αの代わりにIFN-γを腹腔内投与した場合は、JTTまたはIFN-γ単独投与群では対照群と比較して差は認められなかったが、両者を併用した投与群ではIFN-γ単独投与群と比べて有意な低値が示され、同様に両者の併用効果が認められた。

Ohnishiら[3]、Onishiら[4]、Matsuoら[5]は、JTT（蒼朮配合、ヒト常用量の約1.6、8、16倍量）を7日間、経口投与したマウスを麻酔下で開腹し、マウス結腸がんcolon26-L5細胞を門脈内に注射し、その19日後に屠殺した。肝臓に形成される結節数はJTT全投与群で、肝臓重量はJTT中および高用量投与群で、対照群と比較して用量依存的に有意な低値であった。マウスを屠殺せずに飼育し続け、生存曲線を求めたところ、対照群では30日目に全匹死亡したのに対して、JTT高用量投与群では65日目でも30%のマウスが生存し、有意に生存率が延長した。がん細胞を移入する前に、ナチュラルキラー（NK）細胞を枯渇化させる抗asialoGM1抗体を静脈内投与し、移入13日後に屠殺したとき、抗体を投与しなかった群と比較して抗体を投与した対照群では顕著に肝臓での結節数と重量が高値を示したが、対照群と比較してJTT高用量投与群では有意な低値を示した。同様にマクロファージを枯渇化させる2クロロアデノシンを静脈内投与したとき、また胸腺が欠損しているヌードマウスでこの試験を行ったとき、JTTの作用はみられなくなった。移入するがん細胞をマウスメラノーマ細胞の静脈内投与とし、14日後の肺を摘出したところ、形成された結節数は対照群と比較してJTT高用量投与群で有意な低値を示した。一方、結腸がん細胞を門脈内に注射する代わりに尾静脈内に移入したときに形成される肺での結節数では、対照群と比較してJTT高用量投与群で差はなかった。JTT高用量を7日間投与した後、腹腔内浸潤細胞を採取し、colon26-L5細胞と2日間共培養したとき、対照群と比較してJTT投与群から調製した細胞では有意な細胞数の低値が認められた。

Kamiyamaら[6]は、若齢マウスの脇腹にヒト脳腫瘍細胞株GL261細胞を皮下投与し、3週間後にがん組織を剥離して別の若齢および高齢のマウスそれぞれの脇腹に移植した。その後、JTT（蒼朮使用、ヒト常用量の約5倍または10倍量）を3週間混餌投与し屠殺した。高齢マウスでは、対照群と比較してJTT高用量投与群において有意に高値な体重、脾臓細胞におけるNK活性を認めた。また、がん組織の病理組織学的評価では、対照群と比較してJTT両用量投与群において、用量依存的に有意な新生血管の面積の低値を認めた。この作用は、若齢マウスでは認められなかった。

包ら[7]は、マウスの右脇部皮下にマウスLewis肺がん細胞を接種し、その2日後から生薬から調製した十全大補湯エキス（白朮、紅参、熟地黄、唐川芎、唐当帰を使用、ヒト常用量の約15倍量）を1日1回14日間または21日間連続して強制経口投与しながら飼育し、その後屠殺した。14日後の腫瘍の重さは、対照群と比較して十全大補湯投与群において有意な低値を示した。21日後の肺への転移結節数は、対照群と比較して十全大補湯投与群において有意な低値を示した。

孙在典ら[8]、孙大兴ら[9]、张ら[10]は、マウスの右脇部皮

下にLewis細胞を接種し、その24時間後から生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰を使用、ヒト常用量の約15倍量)を1日1回経口投与しながら15日間飼育し、その後屠殺した。対照群と比較して十全大補湯投与群では、有意な腫瘍、脾臓、胸腺の各重量と、血清IFN-γ濃度の高値、血清IL-6濃度の低値が認められたが、肺への転移結節数には影響がなかった。

宋ら[11]は、マウスの右脇部皮下にLewis細胞を接種し、その24時間後から生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰を使用、ヒト常用量の約15倍量)を1日1回15日間連続して強制経口投与しながら飼育した。その後マウスを屠殺し肺組織を摘出したところ、対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な腫瘍重量の低値と、肺リンパ節での結節数の低値を認めた。

包ら[12]は、マウスの右脇部皮下にマウス肝がんH22細胞を接種し、その24時間後から生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮、紅参、熟地黄、唐川芎、唐当帰を使用、ヒト常用量の約15倍量)を1日1回10日間連続して強制経口投与しながら飼育し、その後屠殺した。10日後の腫瘍重量は、対照群と比較して十全大補湯投与群において有意な低値を示した。腫瘍から病理組織標本を作成し、アポトーシスしている細胞の数を測定したところ、対照群と比較して十全大補湯投与群において有意な高値を示した。

杜ら[13]は、マウスにH22細胞を腹腔内投与し、10日後に腹水を採取、腹水細胞懸濁液を調製してさらに別のマウスの右脇部皮下に投与した。その24時間後から、1日1回のシスプラチンの腹腔内投与と並行して、生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰を使用)の80%エタノール不溶部(多糖画分)(ヒト常用量の9、18倍量)を連続経口投与しながら10日間飼育した。その後屠殺し、腫瘍と脾臓を摘出した。シスプラチン、十全大補湯多糖画分非投与群(無処置群)と比較し、シスプラチン投与群(対照群)の体重は有意に減少したが、対照群と比較して十全大補湯多糖画分高用量併用群では有意な高値を示した。腫瘍の重量は、無処置群と比較して対照群では有意な低値を示したが、対照群と比較して十全大補湯多糖画分高用量併用群でさらに有意な低値を示した。摘出した腫瘍中のアポトーシスした細胞の割合は、無処置群と比較して対照群では高値を示したが、対照群と比較して十全大補湯多糖画分高用量併用群でさらに有意な高値を示した。摘出した脾臓中のアポトーシスした細胞の割合は、無処置群と比較して対照群では高値を示したが、対照群と比較して十全大補湯多糖画分併用群では、低用量、高用量群ともに用量依存的に有意な低値を示した。摘出した脾臓細胞を培養し、培養液中のサイトカインの濃度を測定したところ、無処置群と比較して対照群では腫瘍壊死因子(TNF)-α、IFN-γ、インターロイキン(IL)-2の各濃度は低値を示したが、対照群と比較して十全大補湯多糖画分併用群では、低用量、高用量群ともに用量依存的に有意な高値を示した。

刘ら[14, 15]は、マウスの左脇腹部皮下にヒト大腸がんHT29細胞を接種し、その2日後に生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰使用、ヒト常用量の16倍量)または5-フルオロウラシル(FU)をそれぞれ単独または併用して経口または腹腔内投与しながら4週間飼育した。その後の腫瘍の体積は、対照群と比較して十全大補湯単独群、5-FU併用群で有意な低値を示し、併用により作用の増強が認められた。腫瘍の免疫病理組織学的評価でのIFN-γの陽性領域、脾臓細胞における$CD4^+$細胞の割合は、対照群と比較して十全大補湯単独群、5-FU併用群で有意な高値を示し、併用により作用の増強が認められた。

Choiら[16]は、マウスにマウス大腸がんCT-26細胞を皮内投与し、その21日後から生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮、韓当帰使用、ヒト常用量の約0.07、0.7、7倍量)を21日間投与しながら飼育し、その後屠殺した。腓腹筋の重量は、正常群と比較して薬物を投与しなかった対照群では有意に低値であったが、対照群と比較して十全大補湯低用量及び中用量投与群では有意な高値を示した。血液中の赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値は、正常群と比較して対照群では有意に低値であったが、対照群と比較して十全大補湯低用量投与群において有意な高値を示した。血清でのIL-6、単球走化性タンパク質(MCP)-1、ペプチドYY、グルカゴン様ペプチド(GLP)-1濃度は、正常群と比較して対照群では有意に高値であったが、IL-6、ペプチドYY、GLP-1では対照群と比較して十全大補湯中用量投与群において、MCP-1では全用量投与群で、それぞれ有意な低値を示した。用量依存性はいずれの検査値でも認められなかった。

Takenoら[17]は、マウスに卵白アルブミン(OVA)を不完全フロイントアジュバント(IFA)とともに皮下投与し、その7日後にTリンパ腫EL4細胞にOVAを形質転換した株を皮内投与した。最初の皮下投与の7日後から37日後まで、JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を経口投与しながら飼育した。OVAを皮下投与しなかったマウスにがん細胞を移入したとき、その対照群と比較してJTT投与群で

は腫瘍の大きさ、生存率には差は認められず、25～29日目で全匹死亡したが、OVAを皮下投与したマウスにがん細胞を移入したとき、その対照群と比較してJTT投与群では21、25日目でのがんの大きさに有意な低値が認められ、対照群では33日目に全匹が死亡したのに対して、JTT投与群では37日目でも40%のマウスが生存し、有意な延命が認められた。別に、マウスにOVAをIFAとともに皮下投与し、その7日後にもう一度皮下投与した。JTTを最初の皮下投与の7日後から14日後まで1日1回経口投与しながら飼育し、その後屠殺、脾臓と血液を採取し、脾臓細胞をOVAとともに24時間培養した。血清中のOVA特異的IgG_{2a}抗体の濃度および、24時間培養した脾臓細胞中のIFN-γ産生T細胞数は、対照群と比較してJTT投与群において有意な高値であった。

以上のことから、十全大補湯はがんに対して、マクロファージやNK活性の刺激、アジュバント活性による抗体産生の増強、サイトカイン産生誘導などを介して、抗がん活性を示す可能性が示唆された。

自己免疫性脳脊髄炎モデル

Gaoら[18]は、ミエリン基本タンパク質(MBP)を完全フロイントアジュバント(CFA)に懸濁させて、ラットの両後足蹠に皮内投与し、13日目と22日目に眼底採血とMBPの両耳皮内投与を行い、その24時間後の耳介浮腫を計測した。その間、JTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約1倍または3倍量)を12日間連続経口投与し、脳脊髄炎の症状を観察によりスコア化して評価しながら飼育した。その結果、JTT低用量投与群では8、9、11日目に、高用量投与群では8、9、11～13日目に、脳脊髄炎スコアが用量依存的に有意に低下していた。耳介浮腫は、13日目では高用量群において、22日目では両投与量群において有意に低値を示した。血清中の抗MBP抗体価は、22日目の両投与量群において有意な低値を示した。十全大補湯は自己免疫性脳脊髄炎に対して有用であることが示唆された。

アレルギーモデル

Noseら[19]は、マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(蒼朮使用、ヒト常用量の約5、10倍量)を1日1回7日間連続経口投与後、剃毛した腹部皮膚に塩化ピクリルを塗布して感作させ、その6日後にマウス両耳介の各表面に塩化ピクリルを塗布して遅延型過敏症を惹起、さらにその24時間後に耳介の厚さを測定したところ、対照群と比較して十全大補湯投与群において用量依存的に有意な低値が認められた。この十全大補湯の作用は、感作直後3日間だけ投与したときでも、耳介の厚さを測定する3日前から投与したときでも、対照群と比較して有意な低値が認められた。また、同様に十全大補湯投与開始7日後に羊赤血球を左足蹠に皮内投与し、さらにその6日後に右足蹠に羊赤血球を皮内投与することで遅延型過敏症を惹起、その24時間後の右足蹠の厚さを測定したところ、対照群と比較して十全大補湯投与群において用量依存的に有意な低値が認められた。

齊川ら[20]は、マウスの両鼠径部皮膚に塩化ピクリルを塗布して感作させ、その7日後に塩化ピクリルを両耳介の両面に塗布して遅延型アレルギー反応を誘発した。生薬から調製した十全大補湯エキス(蒼朮か白朮の記載なし、ヒト常用量の1、5、10倍量)は、感作から誘発までの7日間、1日1回経口投与した。7日目の耳介浮腫の厚さは、対照群と比較して十全大補湯投与群では、用量依存性は認められなかったが有意な低値を示した。マウスの腹部皮膚にオキサゾロンを塗布して感作させ、その7日後にオキサゾロンを両耳介の内側に塗布してアレルギー反応を誘発するモデルで同様の試験をしたところ、対照群と比較して十全大補湯投与群では用量依存的に有意な低値を示した。耳介中のIgE濃度は十全大補湯低用量投与群のみで有意な低値を示した。マウスの腹部皮膚にオキサゾロンを塗布し、その7、14、21、28日後にオキサゾロンを計4回、両耳介の内側に塗布する慢性モデルで、十全大補湯を連続投与しながら耳介の浮腫の厚さを測定したところ、対照群と比較して十全大補湯低用量投与群では毎回安定して有意な低値を示したが、中用量、高用量投与群では作用が安定してみられなかった。耳介をホモジナイズし、IL-2、IL-4、IL-6、IFN-γの濃度を測定したところ、対照群と比較して十全大補湯低用量、中用量投与群では有意な低値を示したが、高用量投与群ではIL-6のみ有意な低値を示したものの、IL-2、IL-4、IFN-γでは差は認められず用量依存性は認められなかった。

以上のことから、十全大補湯はアレルギー性疾患、特に遅延型過敏症に対して有効であることが示唆された。

表　各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
担がんモデル	山崎ら[1]	BALB/cマウス(♂) (7週齢、*n* = 14)	生薬から調製したエキス(桂枝、白朮) 2.0g/kg/日 飲水投与(4週間)	肺転移結節数(↓)
	Muraishiら[2]	BALB/cマウス(♀) (7週齢、*n* = 不明)	JTT(蒼朮)50mg/匹/日 経口投与(14日間)	併用によりIFN-α、γの肺転移抑制作用(↑)
	Ohnishiら[3] Onishiら[4] Matsuoら[5]	BALB/cマウス(♀) (6〜8週齢、*n* = 5-7)	JTT(蒼朮) 高用量：40mg/匹/日 経口投与(7日間)	結腸がん細胞の門脈注射後の肝転移、 肝臓重量(↓)　生存率(↑) NK枯渇マウス：肝転移、肝臓重量(↓) マクロファージorT細胞欠損マウス： 転移抑制なし メラノーマ細胞の静脈注射後の肺転移(↓)
	Kamiyamaら[6]	C57BL/6マウス(♀) (8, 43週齢、*n* = 5)	JTT(蒼朮)0.5、1.0g/kg/日 混餌投与(3週間)	老齢(43週齢)マウスにおいて 体重、NK活性(↑)　新生血管面積(↓) 若齢(8週齢)マウスでは活性なし
	包ら[7]	C57マウス(♀) (18〜22g、*n* = 10)	生薬から調製したエキス (白朮、紅参、熟地黄、唐川芎、唐当帰) 8g/kg/日 経口投与(14、21日間)	腫瘍重量、肺転移(↓)
	孙在典ら[8] 孙大兴ら[9] 张ら[10]	C57BL/6マウス(♂♀) (20g、*n* = 10)	生薬から調製したエキス (白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰) 8g/kg/日 経口投与(15日間)	腫瘍、脾臓、胸腺の各重量、血清IFN-γ(↑) 血清IL-6(↓)
	宋ら[11]	C57BL/6マウス(♂♀) (20g、*n* = 10)	生薬から調製したエキス (白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰) 8g/kg/日 経口投与(15日間)	腫瘍重量、肺リンパ節転移(↓)
	包ら[12]	昆明マウス(♂♀) (18〜22g、*n* = 10)	生薬から調製したエキス (白朮、紅参、熟地黄、唐川芎、唐当帰) 8g/kg/日 経口投与(10日間)	腫瘍重量(↓)　アポトーシス細胞数(↑)
	杜ら[13]	昆明マウス(♂) (6〜8週齢、*n* = 8)	生薬から調製した80%エタノール不溶部 (白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰) 1、2g/kg/日 経口投与(10日間)	体重(↑)　腫瘍重量(↓) アポトーシス細胞比率： 腫瘍中(↑)　脾臓中(↓) 脾臓中TNF-α、IFN-γ、IL-2(↓)
	刘ら[14, 15]	昆明マウス(♂♀) (6〜8週齢、*n* = 10)	生薬から調製したエキス (白朮、熟地黄、唐川芎、唐当帰) 9g/kg/日 経口投与(4週間)	腫瘍体積(↓) IFN-γ陽性領域、脾臓$CD4^+$比率(↑) いずれも5-FU併用で作用増強
	Choiら[16]	BALB/cマウス(♂) (6週齢、*n* = 5)	生薬から調製したエキス(白朮、韓当帰) 中用量：67.84mg/kg/日 経口投与(21日間)	腓腹筋重量(↑) 血清IL-6、MCP-1、ペプチドYY、GLP-1(↓)
	Takenoら[17]	C57BL/6マウス(♀) (6〜8週齢、*n* = 3、10)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 経口投与(30日間)	腫瘍体積(↓)　生存期間(↑) 血清IgG_{2a}抗体、脾臓IFN-γ産生T細胞数(↑)
自己免疫性脳脊髄炎モデル	Gaoら[18]	DAラット(不明) (不明、*n* = 6)	JTT(蒼朮)100、300mg/kg/日 経口投与(12日間)	脳脊髄炎スコア、血清抗MBP抗体価(↓)
アレルギーモデル	Noseら[19]	BALB/cマウス(♀) (7週齢、*n* = 6)	生薬から調製したエキス(蒼朮)ヒト常用量の 約5、10倍量 経口投与(7日間)	塩化ピクリルor羊赤血球誘発遅延型過敏反応 (↓)　誘導相、反応相ともに抑制
	齊川ら[20]	BALB/cマウス(♀) BDF_1マウス(♀) (6週齢、*n* = 6)	生薬から調製したエキス(蒼朮か白朮か不明) 0.1、0.5、1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	塩化ピクリルorオキサゾロン誘発遅延型アレルギー反応(↓) 慢性モデルは低用量のみで安定した抑制

【参考文献】

1) 山崎晶司 ほか: マウス腎細胞癌の肺転移に対する漢方薬の効果. Biotherapy 13: 971-976, 1999
2) Muraishi Y, et al.: Effect of interferon-α A/D in combination with the Japanese and Chinese traditional herbal medicine juzen-taiho-to on lung metastasis of murine renal cell carcinoma. Anticancer Res 20: 2931-2938, 2000
3) Ohnishi Y, et al.: Oral administration of a Kampo (Japanese herbal) medicine Juzen-taiho-to inhibits liver metastasis of colon 26-L5 carcinoma cells. Jpn J Cancer Res 89: 206-213, 1998
4) Onishi Y, et al.: Expression of the anti-metastatic effect induced by Juzen-taiho-to is based on the content of Shimotsu-to constituents. Biol Pharm Bull 21: 761-765, 1998
5) Matsuo M, et al.: Organ selectivity of Juzen-taiho-to and Ninjin-yoei-to in the expression of anti-metastatic efficacy. J Trad Med 19: 93-97, 2002
6) Kamiyama H, et al.: Anti-angiogenic and immunomodulatory effect of the herbal medicine "Juzen-taiho-to" on malignant glioma. Biol Pharm Bull 28: 2111-2116, 2005
7) 包素珍 ほか: 十全大补汤抗小鼠Lewis肺癌转移的实验研究. 中医药学刊 23: 1018-1019, 2005
8) 孙在典 ほか: 十全大补汤/Ctx抑瘤作用及对生活质量影响的比较研究. 中华中医药学刊 25: 2408-2409, 2007
9) 孙大兴 ほか: 十全大补汤对Lewis肺癌小鼠MMP-9基因表达的影响. 中华中医药学刊 29: 2767-2769, 2011
10) 张永军 ほか: 十全大补汤促进小鼠与瘤共存的实验研究. 中华中医药学刊 27: 1308-1310, 2009
11) 宋 红 ほか: 血管内皮细胞生长因子在Lewis肺癌组织中表达的意义及十全大补汤对其干预作用. 中华中医药杂志 23: 684-687, 2008
12) 包素珍 ほか: 十全大补汤诱导肝癌H22小鼠肿瘤细胞凋亡实验研究. 中国中医急症 15: 518+520+568, 2006
13) 杜春海 ほか: 十全大补汤多糖成分抑瘤及免疫调节作用的初步研究. 河北中医药学报 29: 3-6, 2014
14) 刘伟志 ほか: 十全大补汤对化疗药物治疗小鼠移植性大肠癌减毒增效作用实验研究. 辽宁中医药大学学报 15: 70-72, 2013
15) 刘伟志 ほか: 十全大补汤与化疗药物联合治疗移植性大肠癌小鼠抗肿瘤作用实验研究. 辽宁中医药大学学报 16: 29-31, 2014
16) Choi YK, et al.: Effect of Sipjeondaebo-tang on cancer-induced anorexia and cachexia in CT-26 tumor-bearing mice. Mediators Inflamm 2014: 736563, 2014
17) Takeno N, et al.: Immune adjuvant effect of Juzentaihoto, a Japanese traditional herbal medicine, on tumor vaccine therapy in a mouse model. Int J Oncol 47: 2115-2122, 2015
18) Gao X, et al.: Immunopharmacological studies on the effects of Juzentaihoto and Hochuekkito on experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. J Trad Med 23: 196-202, 2006
19) Nose M, et al.: Comparison of immunopharmacological actions of 8 kinds of kampo-hozais clinically used in atopic dermatitis on delayed-type hypersensitivity in mice. Biol Pharm Bull 22: 48-54, 1999
20) 齊川真聰 ほか: マウスの遅延型アレルギーに対する漢方薬の作用. 昭和医会誌 66: 360-369, 2006

Seminar Report

Meet the Expert 2019
～Frailty & Sarcopenia～

基調講演

がん悪液質患者の食思不振およびフレイル状態の改善をきたす人参養栄湯
ーがん患者のQOL改善に貢献する漢方薬ー

【演 者】　国立研究開発法人 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　**上園 保仁** 先生

【座 長】　医療法人 三谷ファミリークリニック 院長　**三谷 和男** 先生

シンポジウム

症例を通じて人参養栄湯の可能性を探る

【コーディネーター】大阪医科大学 健康科学クリニック 教授　**後山 尚久** 先生

【コメンテーター】　名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学教室 教授　**葛谷 雅文** 先生

【シンポジスト】

医療法人 向坂医院 院長　**向坂 直哉** 先生

センプククリニック 院長　**千福 貞博** 先生

いまい医院 院長　**今井　環** 先生

タケモトクリニック 院長　**竹本 喜典** 先生

医療法人 三谷ファミリークリニック 院長　**三谷 和男** 先生

特別講演

フレイル・サルコペニア
ー超高齢社会における最重要課題と予防戦略ー

【演 者】　名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学教室 教授　**葛谷 雅文** 先生

【座 長】　センプククリニック 院長　**千福 貞博** 先生

基調講演

がん悪液質患者の食思不振およびフレイル状態の改善をきたす人参養栄湯

ーがん患者のQOL改善に貢献する漢方薬ー

国立研究開発法人 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　**上園 保仁** 先生

わが国のがん政策と漢方薬

わが国では、1984年より国家プロジェクトとしてがん政策が推進されている。2007年にはがん緩和ケアの精神を盛り込んだ「がん対策基本法」が施行され、2016年施行の『改正がん対策基本法』では、がん患者の視点が盛り込まれた。また、『第3期がん対策推進基本計画』(2018年)では、がん医療の充実の一つに「がんゲノム医療」が盛り込まれ、2019年にはがん遺伝子検査が保険適用となる。

しかし、がんゲノム医療で最適薬にたどり着くことができる患者は必ずしも多くなく、患者の人生に寄り添う支持・緩和療法の重要性は高い。この点について、『厚生労働省がん対策加速化プラン』(2015年)にも漢方薬などを用いた支持療法に関する研究の推進が謳われている(**図1**)。

がん悪液質の症状緩和における六君子湯の効果

がん悪液質は、食欲不振、体重減少、脂肪・筋肉組織の消耗を主徴とし、進行性がん患者の約80%に起こる病態であり、予後、化学療法の反応性低下、患者QOLに多大な影響を与える。

われわれは、六君子湯のがん悪液質の症状緩和に対する効果について検討したところ、六君子湯がグレリンの分泌を促進し[1]、ヒトがん悪液質モデルラットの食思不振の改善ならびに体重低下を抑制することを確認した[2]。さらに、蒼朮がグレリン受容体活性を増強することや[3]、陳皮・甘草がグレリン分泌を増加、甘草・生姜・茯苓がグレリン分解を抑制するというように、5成分が協調してグレリンシグナルを高め、食思不振を回復し、体重減少を抑えることを確認した。

図1　厚生労働省がん対策加速化プラン ー2015年12月ー

❶ 予防 ～がんになる患者を減らす～
❷ 治療・研究 ～がん死亡者を減らす～
❸ がんとの共生 ～がんと共に生きる～
(1) 就労支援
(2) 支持療法の開発・普及
(3) 緩和ケア

75歳未満のがんの年齢調整死亡率を10年間で20%減少させる。

- 治療に伴う副作用・合併症・後遺症の実態の把握。それを踏まえた支持療法に関する研究を進める。
- 術後の合併症・後遺症軽減のため、栄養療法、リハビリテーション療法、漢方薬を用いた支持療法に関する研究を進める。
- 患者視点の評価を重視し、支持療法に関するガイドライン作成の研究を進める。

図2　人参養栄湯など補剤の食思促進メカニズム

生体には食思促進をきたすシグナルとして
- グレリン系
- オレキシン系
- ニューロペプチドY系　が存在する

六君子湯：グレリンシグナル促進
人参養栄湯：オレキシンシグナル促進？

→ 食思促進に貢献

人参養栄湯のがん患者・高齢者のQOL向上に貢献する可能性

現在われわれは、食欲不振や疲労倦怠などの効能を有する人参養栄湯のがん患者・高齢者のQOL向上に貢献する可能性を検討している。生体には食思促進をきたすシグナルとしてグレリン系、オレキシン系、ニューロペプチドY系が存在するが、人参養栄湯はオレキシン系シグナルを促進している可能性を示唆する結果が得られている(**図2**)。

作用メカニズムの解明に伴い、漢方薬の支持療法としての使用が推奨されており、人参養栄湯は抗がん剤との併用で、抗がん剤の効果を最大限に生かすことができる可能性が示されている(**図3**)。

図3　人参養栄湯の併用で抗がん剤の効果を最大限に生かす

人参養栄湯の免疫薬理学的特徴[1]
- 免疫低下時には造血促進作用により免疫能を回復させる
- 過剰な免疫に対しては抑制的に作用し免疫調節作用を有する

抗がん剤による副作用リスク	人参養栄湯併用による副作用リスク低減
貧血・骨髄抑制 倦怠感 (体力低下)	● 血液細胞分化上流の多能性幹細胞(CFUs)に作用[2] ● 白血球数回復・造血促進作用による血液細胞の補充および免疫能の上昇[2] ● 過剰な免疫反応を制御
間質性肺炎	● 慢性炎症から進展する線維化疾患を抑制[3] ● 過剰な免疫反応によるNO誘導および炎症の抑制

1) 川喜多卓也 ほか Prog Med. 19: 2113-2121, 1999.
2) Fujii Y, et al.: Int J Immunopharmacol 16: 615-622, 1994
3) Tanaka K, et al.: Int Immunopharmacol 6: 678-685, 2006

[参考文献]

1) Matsumura T, et al.: The traditional Japanese medicine Rikkunshito increases the plasma level of ghrelin in humans and mice. J Gastroenterol 45: 300-307, 2010
2) Terawaki K, et al.: New cancer cachexia rat model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human stomach cancer cell line. Am J Physiol Endocrinol Metab 306: E373-E387, 2014
3) Fujitsuka N, et al.: Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. Transl Psychiatry 1: e23, 2011

講演1

多施設共同臨床研究による人参養栄湯のエビデンス

医療法人 向坂医院 院長　**向坂 直哉** 先生

症例 1（84歳 女性）

腰部脊柱管狭窄症で手術を勧められるも拒否していたが、腰痛と下肢の痺れの悪化により運動量が不足し、廃用性筋萎縮をきたしていた。人参養栄湯の追加投与により、24週後には握力（左右）、筋質点数が劇的に改善した（**図1**）。

症例 2（81歳 女性）

初診時より糖尿病性神経障害による足底部の痺れが強く、杖歩行であった。手足の冷えや倦怠感で相談を受けたため、人参養栄湯の投与を開始したところ、24週後には筋質点数の劇的な改善と、利き手（右手）の握力が改善した（**図1**）。

症例 3（76歳 女性）

他院整形外科で頸椎椎間板ヘルニアと診断された症例であり、疼痛コントロールは良好だったが、倦怠感を強く訴えていた。人参養栄湯の投与を開始したところ、24週後には握力、筋質点数が改善した（**図1**）。

図1　症例

症例1　**廃用性筋萎縮**（84歳 女性）

- **現病歴**　他院整形外科で腰部脊柱管狭窄症の手術を勧められるも拒否（約5年前）。その後、腰痛と下肢の痺れの悪化により運動量が不足し、廃用性筋萎縮をきたしていた。
- **現症**　身長：147.8cm、体重：48.7kg、気虚/腎虚、血虚
- **経過**（人参養栄湯投与開始時と24週後の握力、筋質点数）
  握力 右：10.1kg→15.6kg、**左**：8.2kg→14.7kg、
  筋質点数：11点→28点

症例2　**慢性心不全、腰椎圧迫骨折後**（81歳 女性）

- **現病歴**　僧房弁置換術後、糖尿病のフォロー目的にて他院から紹介受診。初診時より糖尿病性神経障害による足底部の痺れが強く、杖歩行の状況であった。
- **現症**　身長：158cm、体重：50.7kg
- **経過**（人参養栄湯投与開始時と24週後の握力、筋質点数）
  握力 右：13.8kg→16.4kg、**左**：19.0kg→16.4kg、
  筋質点数：19点→33点

症例3　**頸椎椎間板ヘルニア、陳旧性肺結核**（76歳 女性）

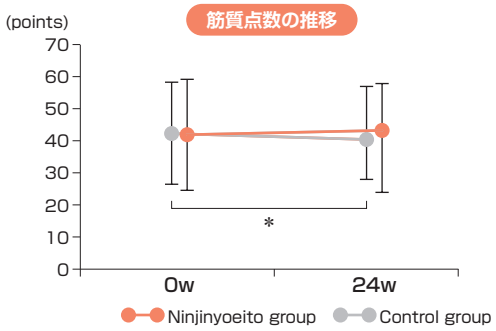
- **現病歴**　姿勢により変化する左上肢の痺れと疼痛があり、他院整形外科にて頸椎椎間板ヘルニアと診断された。セレコキシブ錠で疼痛のコントロールは良好だったが、この頃から倦怠感を強く訴える状況であった。
- **現症**　身長：153.4cm、体重：47.4kg
- **経過**（人参養栄湯投与開始時と24週後の握力、筋質点数）
  握力 右：9.9kg→12.5kg、**左**：11.0kg→11.4kg、
  筋質点数：43点→59点

身体的フレイルに対する人参養栄湯の有用性（多施設共同臨床研究の結果）[1)]

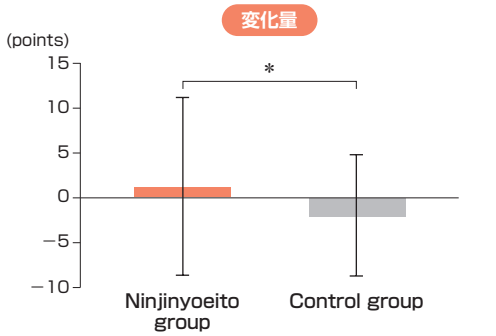
身体的フレイルに対する人参養栄湯の有用性について、人参養栄湯の効能・効果の症状が少なくとも一つ該当する65歳以上で独歩可能な外来患者を対象に、人参養栄湯投与群（64例）と従来治療を継続するコントロール群（49例）で比較検討した。その結果、握力（右手、左手）、筋質点数は両群間で有意差が認められた（**図2**）。

人参養栄湯は筋質の改善、筋肉量の減少を防止することで筋力の維持・改善に寄与すると考えられた。延伸する平均寿命に健康寿命を追いつかせるためには、人参養栄湯も選択肢として考慮すべきと強調した。

図2　身体的フレイルに対する人参養栄湯の有用性 －筋質点数－



	0W	24W	p-value
Ninjinyoeito group	41.9±17.3	43.2±14.9	n.s.
Control group	42.6±16.0	40.6±16.5	*



	Amount of changes	p-value
Ninjinyoeito group	1.20±9.95	*
Control group	−2.04±6.71	

*：p<0.05；Paired t-test in each group、
*：p<0.05；Welch's t test、control group vs Ninjinyoeito group、mean ± SD.
文献1）より引用

講演2 なぜフレイルに人参養栄湯か?

センプククリニック 院長 **千福 貞博** 先生

症例 1(75歳 男性)

主訴は倦怠感、階段昇降時の息切れである。健診で収縮期心雑音を指摘されたため、循環器専門病院に紹介するも所見に異常はなく、当院を再受診した。人参養栄湯の投与によって、1ヵ月後には「体力がつき、息切れが治ってきた」とのことで、心雑音の軽減も感じられた(**図1**)。

症例 2(76歳 男性)

夏に多汗と軽度の下痢に対して清暑益気湯が著効した症例だが、今回は、「漢方薬で筋肉を鍛えたい」との希望で受診した。筋質点数は34点だが、体水分率は51.4%と低値であった。人参養栄湯投与4ヵ月後には調子が良いことに加え、例年冬場に悩まされていた両手指先のひび割れが、「今年は、全くならない」とのことであった(**図1**)。

図1 症例

症例1 (75歳 男性)

- **主訴** 倦怠感、階段昇降時の息切れ
- **現症** 身長:176.3cm、体重:77.6kg、BMI:24.0。心尖部から2RSBに2/VIの収縮期雑音あり、不整脈なし。
- **漢方医学的所見** 脈診:やや沈、数なし、滑脈軽度。舌診:白苔なし、瘀血なし、歯痕なし。腹診:臍上悸(+)、腹直筋緊張、小腹不仁、瘀血(いずれも軽度)
- **経過** 人参養栄湯投与1ヵ月後「人参養栄湯は効いています。体力がついてきました。息切れが治ってきました」、心雑音の軽減も感じられた。

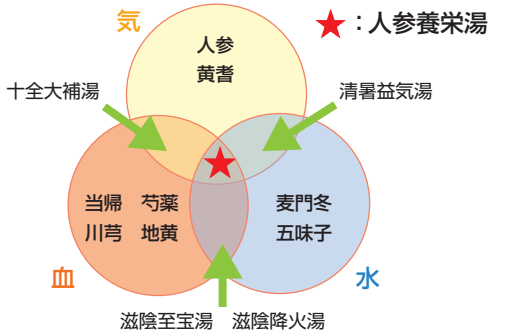
症例2 (76歳 男性)

- **主訴** 筋肉を鍛えたい
- **現症** 身長:164cm、体重:65.3kg、BMI:24.3。筋肉量:48.3(標準)、筋質点数:34点(標準)、体水分率:51.4%(低い)
- **漢方医学的所見** 脈診:浮沈中間、数なし、滑渋なし。舌診:白苔なし、瘀血なし、紅舌なし。腹診:臍上悸、腹直筋緊張、小腹不仁(いずれも軽度)、やや冷え
- **経過**
  1ヵ月後:「走るのが速くなってきた」
  2ヵ月後:「走り始めが走りやすくなった。休憩しなくて良い」
  3ヵ月後:「順調」
  4ヵ月後:「本当に調子が良い。この5年、毎年冬になると両手の指先がひどい『ひび割れ』になって痛かった。今年は人参養栄湯のせいか全くならない」

なぜ、フレイルに人参養栄湯なのか

フレイルは、『加齢(津虚)とともに心身の活力(運動機能(血虚)や認知機能(気虚)等)が低下し、複数の慢性疾患(気血両虚)の併存などの影響もあり、生活機能が障害され、心身の脆弱性が出現した状態だが、一方で適切な介入・支援(補剤投与)により、生活機能の維持向上が可能な状態像』であり、「気血水全虚」と捉えることができる。さらに人参養栄湯は、気血水の虚を治す生薬に加え、「よく物忘る」に用いる遠志、「胃の気を開く」「鬱気」に用いる陳皮が配合されており、フレイルに対して十全大補湯よりも有利な処方である(**図2**)。

図2 気血水全虚に人参養栄湯



遠志:『よく物忘る』 陳皮:『胃の気を開く』『鬱気』
増補能毒(長沢道寿)より

講演3 人参養栄湯でADLが改善できた一症例

いまい医院 院長 **今井 環** 先生

症例(88歳 男性)

主訴は疲労感と食欲不振である。胃潰瘍(80歳時)発病後は食が細く、足腰が弱り、さらに体動時の息切れ、皮下出血が多く些細なことで前腕などの表皮が剥離する。

人参養栄湯の処方を開始したところ、投与4ヵ月後には、

初診時に30分だった来院までの時間が10分短縮し、途中の休憩も減少した。投与6ヵ月後には数回の転倒はあるものの処置の必要もなく、前腕の皮下出血斑が消失した。食事量は増加し、来院時には休憩することもなく、「足腰がしっかりしてきた感じだ」と喜んでいた(**図1**)。

人参養栄湯はADLの改善だけでなく皮膚病変にも有用

人参養栄湯は、慢性消耗状態による食欲不振、体力低下、疲労倦怠、手足の冷え、貧血などの症状に適しており、根本に脾胃気虚があり、進展して腎虚、さらには血虚の状態に陥ったときに用いられる処方である。黄耆・桂枝、陳皮・遠志・五味子を加味することによって補気作用を増強し、精神活動の核となる心を養い、津液がドロドロとなった痰濁にも効果的で、血と水を巡らし、潤す働きがある。

本症例は胃潰瘍の発病から食欲低下、脾胃気虚の状態を生じ、これにより体力低下(腎虚)が生じ、皮膚の脆弱(血虚+津虚)も伴っていた。

人参養栄湯は本症例のすべての症状改善に有用であったと考えられる(**図2**)。

図1 症例(88歳 男性)

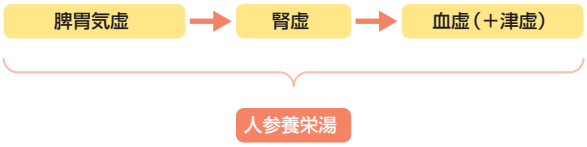
- **主訴**　疲労感、食欲不振
- **現病歴**　8年前の胃潰瘍以来、食が細くなった。以降、足腰が弱り、職場から当院(距離 約300m)まで徒歩で30分もかかる。体動時の息切れあり。ここ数年は皮下出血が多く、些細なことで前腕などの表皮が剥離する。
- **現症**　身長:163cm、体重:47.7kg、体脂肪率:8%
- **漢方医学的所見**　視診:虚証タイプ、声にハリなし、覇気なし。顔色:蒼白気味、皮膚に乾燥あり。脈診:中間から沈脈。舌診:紅舌、歯痕+、狭小化+、乾燥+。腹診:腹部全体が軟弱(腹力:1〜2/5)、心下痞鞭+、振水音+。寒熱:下肢に顕著の冷えあり。のぼせ なし。
- **経過**

投与3週目	仕事中に転倒し、右前腕表皮が剥離。これまでは止血剤・軟膏処置を2週間必要としたが、今回は5日で処置終了。
投与1ヵ月後	「最近、食事がおいしい」
投与2ヵ月後	この間に自宅で転倒。表皮剥離あるも自分でガーゼを当てる程度で治癒。
投与4ヵ月後	来院までの時間 10分短縮、途中休憩も減少。何となく調子が良い、食事もおいしい。転倒したが、表皮剥離なし。前腕に出血斑を認めるも、範囲・数ともに減少。
投与6ヵ月後	「食事量が増えた気がする」「当院まで休憩なしで来れた」「足腰がしっかりしてきた感じだ」

図2 人参養栄湯

原典:和剤局方

慢性的消耗状態による、食欲不振 → 体力低下・疲労倦怠
→ 手足の冷え・貧血・(乾燥)等の症状に適するとされている。



本症例は、胃潰瘍発病から食欲低下(脾胃気虚)を生じ、これにより体力低下(腎虚)が生じ、皮膚脆弱(血虚+津虚)も伴っていたと考えられる。
上記の理論から考えて、半年間にわたる人参養栄湯の内服が全ての症状改善に有用であったと考える。

講演4 人参養栄湯の症例

タケモトクリニック 院長　**竹本 喜典** 先生

症例(68歳 女性)

症例は、眩暈が続く小柄(身長 152cm、体重 39kg)な女性である。長年、身をすり減らして頑張ってきたことや、妊娠など消耗を契機に悪化することから、虚損により起こる眩暈と考えられた。漢方医学的所見から、陰虚陽亢狭瘀と弁証し、半夏白朮天麻湯と六味丸を処方した。

その後4診目では、浮動感が7割ほどに軽減したが、疲れで

図1 症例 ー眩暈が続く小柄な68歳 女性

初　診	**舌**:やや紅舌、白膩苔乾燥、舌下瘀血軽度 **弁証**:陰虚陽亢挟痰	**脈**:沈細弱　右寸関はとくに硬い **処方**:半夏白朮天麻湯+六味丸	**腹**:うすく軟弱。臍傍悸、臍下不仁 **鍼**:左照海　2番短鍼補法　10分間置鍼
2診目	眩暈不変、食欲が出てきた。肩こり同じ。眩暈は起床時に強く日中軽減、夕方から疲れると増悪。 **舌**:淡紅舌、白膩苔も軽減しているが乾燥気味。 **腹**:臍傍悸、小腹不仁(同じ) **鍼**:左照海　2番短鍼補法　10分間置鍼		**脈**:細、右寸関の硬い感じは少し緩んでいると感じた。 **処方**:半夏白朮天麻湯+六味丸(継続)
4診目	浮動感は7割くらいに軽減、例年梅雨時に増悪するが、今年はない。旅行の疲れで、眩暈も増悪した。やはり疲れやすい。梅核気はなくなっている。肩こりは時々。 **舌**:少し胖大、淡紅、薄苔パラパラとまばらに(剥)。 **腹**:臍傍悸はあまり気にならない。臍下不仁 **処方**:人参養栄湯		**脈**:右緩脈、左緩弱とくに尺位沈弱 **弁証**:気陰両虚　上亢なく風としての眩暈よりも虚損を補う! **鍼**:左照海　2番短鍼補法　10分間置鍼
5診目 以　降	暑い日は特に疲れるが、ゆっくりと眩暈は軽減。人参養栄湯の服用を始めてから動けるようになってきた。起床時が楽。疲れを引きずらなくなった。人参養栄湯を継続。 その後、フラフラしてもすぐに止まる、上を向いたときだけ、など、眩暈や倦怠は軽減してきた。5ヵ月後には全快し、趣味の織りもの、読書、旅行を楽しめるようになり、体重も40kg前半を維持できるようになった。		

眩暈が増悪した。邪気としての痰飲は改善しているが生気の虚が中心になったと判断し、気陰両虚と考えて人参養栄湯に変方したところ、眩暈は軽減し、人参養栄湯の服用開始後は徐々に動きも楽になり、疲れを引きずらなくなった(**図1**)。

人参養栄湯と十全大補湯の鑑別

人参養栄湯は、『古今方彙』には補益や虚労や老倦、癰疽に、十全大補湯とともに紹介されているが、特に人参養栄湯のみに記されている文面に『肌肉消痩』がある。本症例は小柄な老婆だが、筋肉の衰え、体型が小さいなどが人参養栄湯使用の目安と考えている。

また、眩暈、十全大補湯の解説に「気血両虚して寒を挟み、頭目眩暈の者、痰あれば、陳皮半夏を加える」とあることから、気血の虚損によって起こる眩暈も紹介されている。

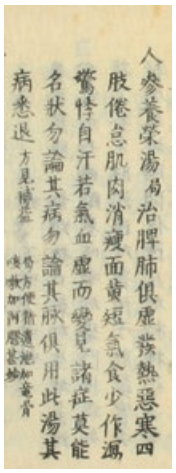
本症例は虚熱の存在が初診時にあり、肌肉の消痩が強かった。陰の消耗、特に陰の形としての肌肉の損傷が十全大補湯との鑑別点になりうると思われた。肌肉消痩に加えて名状しがたい諸症は、まさにフレイルではないかと考えている(**図2**)。

図2 古今方彙　虚労

- **脾肺両虚、発熱悪寒、四肢倦怠、肌肉消痩、面黄、短気、食少、作瀉、驚悸、自汗。**気血虚し、変じて名状出来ない諸症を見る。病、脈を論ぜずに用いればたちどころに治る。
- ちなみに、眩暈に十全大補湯があり、「気血両虚して寒を挟み、頭目眩暈の者、痰あれば、陳皮半夏を加える。」と

↓

- 本症例は、虚熱の存在が初診時にあり、また肌肉の消痩が強かった患者であった。
- 陰の消耗、とくに形(肌肉)の損傷が十全大補湯との鑑別点となり得るのではないか。
- 肌肉消痩に加えて名状しがたい諸症＝まさにフレイル！



講演5 症例を通して人参養栄湯の可能性を探る

医療法人 三谷ファミリークリニック 院長　**三谷 和男** 先生

症例(59歳 女性)

主訴は疲労倦怠、食欲不振、寝汗、手足の冷えである。

本症例の脈候は、寸口はやや緊脈傾向、関上は玄脈だが、尺中が非常に弱い。舌候は、淡紅色からやや紅舌傾向でやや白膩苔だが乾燥し、舌尖潮紅である。腹候は、腹力は軟、腹直筋の緊張はなく、心下痞硬は若干あるものの、全般的に弱っている印象であった。

人参養栄湯を投与したところ、興味深いことに患者の語りが大きく変化した(**図1**)。

人参養栄湯と十全大補湯の鑑別

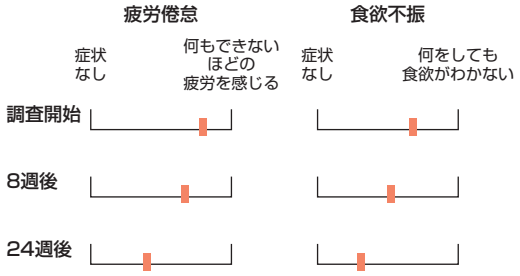
人参養栄湯の原典は和剤局方だが、時に聖済総録の記載が引用される。さらに矢数道明先生は、人参養栄湯の目標を**図2(次頁参照)**のようにまとめている[2)]。

図1 症例(59歳 女性)

初診時の患者の語り

- しんどくて何をする気にもならない、何とかしてください。
- 何を食べてもパサパサした味で全くおいしくないのです。
- 寝汗がひどくて、何回も肌着を変えないといけない。
- 手足の冷えにも関わらず、首から上ののぼせ感にずっと悩まされています。

症状の変化



	体力の低下	ねあせ	手足の冷え
調査開始	0	1	0
8週後	2	2	0
24週後	2	2	2

- **体力の低下を感じますか**
  3：体力低下を感じない
  2：時々体力低下を感じる
  1：よく体力低下を感じる
  0：常に体力の低下を感じる
- **ねあせをどのくらいかきますか**
  3：ねあせをかかない
  2：ねあせをかくが夜中目が覚めることはない
  1：ねあせで夜中に目が覚める
  0：ねあせで夜中に目が覚めて着替えるほどである
- **手足の冷えを感じますか**
  3：冷えを感じない
  2：ときどき冷えを感じる
  1：常に冷えを感じるが温めると症状は和らぐ
  0：温めても冷えがとれない

演者は、なぜ人参養栄湯に川芎が配合されていないかを、十全大補湯との鑑別において考察した。

本症例のように上熱下寒の症例に対して、昇散の薬能を有する川芎を用いるとよりバランスを崩すのではないか、という懸念がある。フレイルの病態には前提に腎虚があるが、一方で熱が上に上がっている、すなわち松橋和彦先生のおっしゃる「心腎不交」が底流にあることから、川芎を除く必要がある。

フレイルに対して人参養栄湯が有効であることは言うまでもないが、十全大補湯との鑑別において、全体として冷えがあり虚しているにもかかわらず、上熱の所見を有する場合は川芎が配合されていない人参養栄湯を用いるべきであると考えている。

図2　人参養栄湯の目標

Ⅰ 肺結核、津液涸れて、皮膚枯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。
Ⅱ 肋膜炎、腹膜炎の慢性のものにて皮膚枯燥し、便稍々硬きものによし。下利するものは注意を要す。
Ⅲ 遺精、津液枯燥して本方証を呈するものには竜骨を加える。
Ⅳ 産後の衰弱、産後の肥立ち悪しきものによし。
Ⅴ 腫瘍の壊症、悪液質の傾向あるものに用ゆ。
Ⅵ 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髪枯れ、健忘などあるものに良し。

文献2）より引用

まとめ

大阪医科大学
健康科学クリニック
教授　**後山 尚久** 先生

名古屋大学大学院医学系研究科
地域在宅医療学・老年科学教室
教授　**葛谷 雅文** 先生

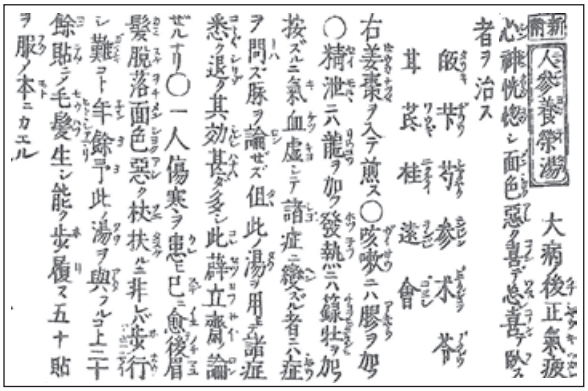
葛谷　漢方ご専門の先生方のお話に、何よりも私自身が大変勉強になりました。特にフレイルの概念を、漢方医学的に気・血・水の三者が低下している状態とのご説明は、非常にわかりやすい考え方だと思います。さらに、人参養栄湯の効果についても漢方医学的に理論だったご説明をいただき、今後、フレイルに対し非常に期待ができると思いました。

後山　フレイルの患者さんは個々に様々な病態を呈します。そのような患者さんに対する人参養栄湯の治療成果をご紹介いただき、さらに、学術的なデータに基づくエビデンスから人参養栄湯の構成生薬のもつ意味合いもお教えいただきました。しかし、シンポジストの先生方からいただいた情報が一気に押し寄せてきたことで、逆に人参養栄湯の対象となる病態や患者像がクリアにならないという懸念もあります。

そこで最後に、『衆方規矩』の条文をご紹介します（**図**）。ここでは、**「按ずるに気血虚して、諸症に変ずる者は、証を問わず、脈を論ぜず、但、此の湯を用いて諸症悉く退く、その効、甚だ多し。」**と記されています。つまり、フレイルと思われる患者さんなら、まずは人参養栄湯による治療を開始するという戦略もあると言ってもよいのではないかと考えられます。

このようなことも是非、ご参考にしていただきながら、先生方それぞれが人参養栄湯の使い方を確立していただきたいと思います。

図　衆方規矩（曲直瀬道三）



人参養栄湯

大病の後正気疲れ、心神恍惚し面色悪しく、喜んで忘れ喜んで臥す者を治す。

当帰、地黄、芍薬、人参、白朮、茯苓、甘草、黄耆、肉桂（桂皮）、遠志、五味子
右、生姜、棗（大棗）を入れて煎ず。

○咳嗽には阿膠を加う。
○精漏るるには龍骨を加う、発熱には地骨皮、牡丹皮を加う。

按ずるに気血虚して、諸症に変ずる者は、証を問わず、脈を論ぜず、
但、此の湯を用いて諸症悉く退く、その効、甚だ多し。
此れ、薛立齋の論ぜるなり。

○症例報告
一人傷寒を患い已に癒えて後、眉髪脱落ち、面色悪しく、杖扶けるに非れば歩行しがたき事年餘予、
此の湯を與ること三十餘貼にし毛髪生じ、能く歩履す。
五十貼を服し本にかえる。

※現代処方はこれに陳皮が加わる。エキス剤に生姜、大棗は含まれない。

[参考文献]

1) Sakisaka N, et al.: Front. Nutr., 24 Sept 2018 doi: 10.3389/fnut.2018.00073

2) 矢数道明: 後世要方解説. 漢方と漢薬 6: 292-311, 1939

特別講演

フレイル・サルコペニア
―超高齢社会における最重要課題と予防戦略―

名古屋大学大学院医学系研究科 地域在宅医療学・老年科学教室 教授　**葛谷 雅文** 先生

フレイルとサルコペニア

高齢者の体力は経年的に上昇し、老化が遅延していることは種々の報告からも明らかにされている。しかし、平均寿命と健康寿命の格差（男性 8.84年、女性 12.35年）の是正、すなわち要介護状態に至らない期間をいかに延伸するかが超高齢社会のわが国における重要な課題となっている。

要介護状態に至る要因は大きく「生活習慣病関連」と「老年症候群関連」の2つに分けることができる（**図1**）。中でも「高齢による衰弱」はまさにフレイルであり、要介護認定の高リスク因子であると報告されている[1]。

フレイルとは老化に伴う様々な機能の低下（予備能力の低下）により、疾病発症や身体機能障害に対する脆弱性が増す状態であり、さらに適切な介入によって健常に戻ることが可能な状態であるという特徴がある。

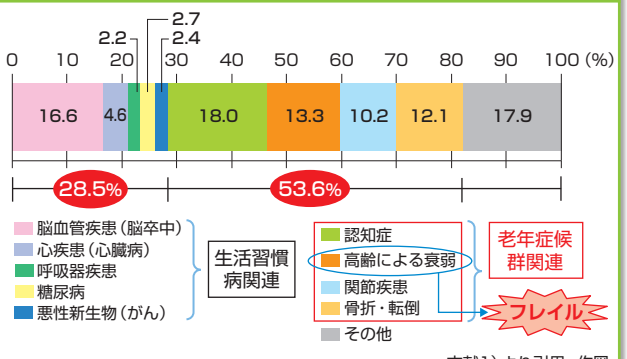
加齢に伴い骨格筋量ならびに筋力の低下によって転倒しやすくなることは以前からよく知られており[2]、その重要性からサルコペニアが提唱された[3]。サルコペニアは、筋肉量の低下に加え、筋力の低下または身体能力の低下を併せ持つ場合と定義されており、フレイルのコンポーネントの一つという考え方もある（**図2**）[4]。

フレイル・サルコペニアの予防・介入方法

筋タンパク質の合成（同化）は、栄養、運動、ホルモン（インスリン、IGF-1）などにより誘導されることがわかっている。したがって、介入の方法として栄養と運動が重要である。

栄養について、特に高齢者では成人より多くのタンパク質摂取が必要とされており、25g/毎食の摂取が必要との報告もある（**図3**）[5]。運動については、レジスタンス運動がより効果的であり、十分なタンパク質摂取との併用がより効果的である。さらに、運動後のアミノ酸の補給や日光浴も良い。

図1　介護が必要となった主な原因（要介護者、要支援者合計）

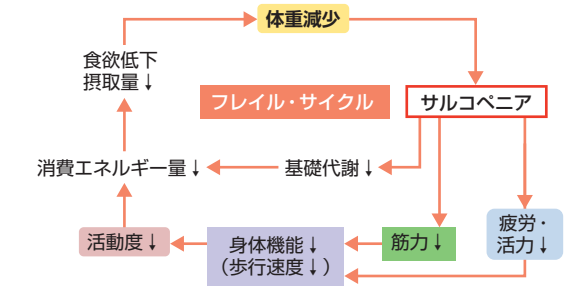


文献1）より引用・作図

運動・栄養以外に期待される介入法

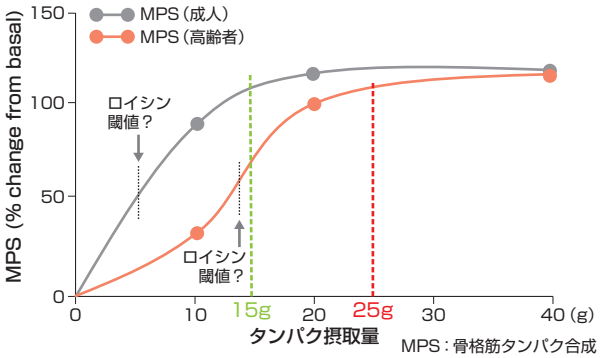
運動・栄養の他に期待される介入方法として、本会で討論された人参養栄湯がある。西洋薬による介入の検討もなされているものの、必ずしも十分なエビデンスがないことや実臨床における応用が難しいなど、十分とはいえない。しかし、人参養栄湯を含め、漢方薬は西洋薬にはないメリットがあることは言うまでもなく、諸先生の今後の研究成果が期待される。

図2　栄養とエネルギーとフレイル・サルコペニア



文献4）より引用・改変

図3　成人と高齢者のタンパク質摂取必要量



文献5）より引用・改変

［参考文献］

1) 厚生労働省「平成28年国民生活基礎調査の概況」: http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa16/
2) 谷本芳美 ほか: 日本人の筋肉量の加齢による特徴. 日老医誌 47: 52-57, 2009
3) Rosenberg I: Summary comments: epidemiological and methodological problems in determining nutritional status of older persons. Am J Clin Nutr 50: 1231-1233, 1989
4) 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
5) Breen L, et al.: Skeletal muscle protein metabolism in the elderly: Interventions to counteract the "anabolic resistance" of ageing. Nutr Metab 8: 68, 2011

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：直江竜也

妊娠中の蛋白尿、浮腫に対する柴苓湯の効果

～妊娠高血圧腎症の予防的意義について～

よしかた産婦人科（神奈川県）　善方 裕美

柴苓湯は利水作用を有し、効能・効果に“むくみ”が記載されている漢方薬であり、五苓散とともに産科医が妊娠後期の浮腫に対して処方する機会が多い。しかも、抗炎症作用、内因性ステロイド増強作用を有することが基礎研究で明らかにされており、臨床において慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群などの腎障害にも応用されている。

そこで、妊娠中の蛋白尿、浮腫に対する柴苓湯の効果について、当院で柴苓湯を妊娠期に処方した63名と産後に処方した5名を対象に後方視的に検討したところ、いずれの観察項目においても改善効果が認められ、妊娠高血圧腎症の発症予防としての可能性も示唆された。

Keywords　柴苓湯、妊娠高血圧腎症、蛋白尿、浮腫

緒　言

妊娠中、とくに妊娠後期は蛋白尿、浮腫を認めることが多い。蛋白尿については妊娠高血圧症候群：Hypertensive Disorders of Pregnancy（HDP）の初期症状になることがあり、産婦人科診療ガイドライン産科編2017では、尿定性検査1＋で高血圧が併発している場合、また1＋が連続、もしくは2＋以上の場合は、尿中定量の蛋白/クレアチニン検査（P/C比）を行い腎症に注意した管理が勧められている。蛋白尿 300mg/day以上、P/C＞0.3でHDPの診断となり入院管理が必要となる。一方、浮腫は増大した妊娠子宮が大腿動静脈を圧迫することや、アルドステロン、コルチゾールなど水分貯留のホルモンが分泌されることにより引き起こされる。古典的に妊娠中毒症と言われていた時代には、浮腫も症状の一つであったが、周産期疾患（常位胎盤早期剥離、子癇発作、HELLP症候群）との関連がないためHDPに浮腫は入らない。

柴苓湯は“むくみ”が効能・効果に記載されており、五苓散とともに産科医が妊娠後期の浮腫に対し処方する機会が多い漢方薬である。慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群などの腎障害への有用性が認められており多数の報告があるが[1-3]、妊娠期の使用についての報告は稀少である。

表　患者背景

処方適応(n)＊重複あり	
蛋白尿	44
浮腫	30
妊娠週数(n)	
32週以前	2
32～35週	3
35～37週	9
37～40週	47
40週以降	2
産後	5
投与期間(日：平均±SD)	
妊娠期	10.7±7.2
蛋白尿	10.7±6.8
浮腫	10.9±8.5
産後	14.0±2.2

対象と方法

2018年4月～2019年3月の間に、当院で柴苓湯を処方した患者102名のうち、妊娠期に処方した63名と産後に処方した5名（合計68名）を対象に、年齢、処方適応、妊娠週数、投与期間、効果について後方視的に検討した。評価方法としては、投与前と服用終了時に蛋白尿・浮腫について、無い状態を「0」とし、±を「1」、1＋を「2」、2＋を「3」と数値での段階で評価した。

結　果

全体の平均年齢は33.3±5.5歳、妊娠期の方（産後を除く）の平均年齢は33.7±4.4歳であった。処方適応と妊娠週数、投与期間を**表**に示す。投与時期は満期である妊娠37週から出産予定日までが最多であり、次は35週以降であった。蛋白尿と浮腫で投与期間に差はなかった（Student t-test：n.s.）。蛋白尿、浮腫が軽度出現している時期には

経過観察し、次の2週間後の妊婦検診で症状が軽減していない場合に処方されていた。産後は全例浮腫に対して処方されており、産後4日目から2週間服用していた。

投与前と服用終了時の蛋白尿と浮腫の変化を**図1、2**に示す。蛋白尿、浮腫ともに有意な改善を認めており（paired t-test；$p<0.001$）、蛋白尿の改善は顕著であった。

妊娠期投与の63名中、妊娠高血圧腎症が要因と考えられる胎児機能不全にて緊急帝王切開となった症例は9名（14.3%）であった。当院において調査時期の全分娩に対する帝王切開率（絨毛羊膜炎による胎児機能不全に対する緊急帝王切開、帝王切開術既往や骨盤位などの予定帝王切開を含む）は5.1%であり、HDP症例であることから高率

図1　蛋白尿の変化

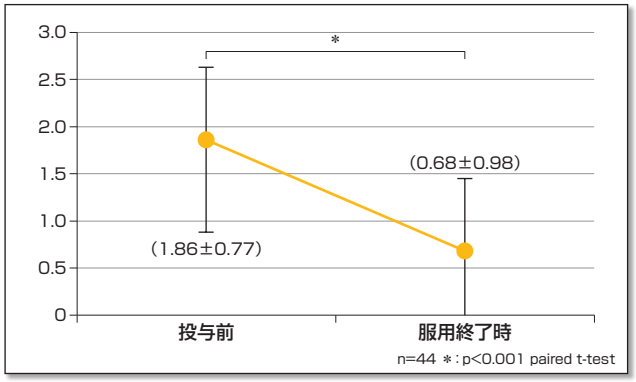


図2　浮腫の変化

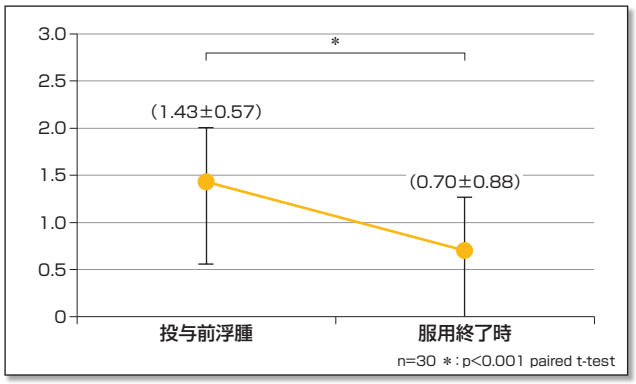
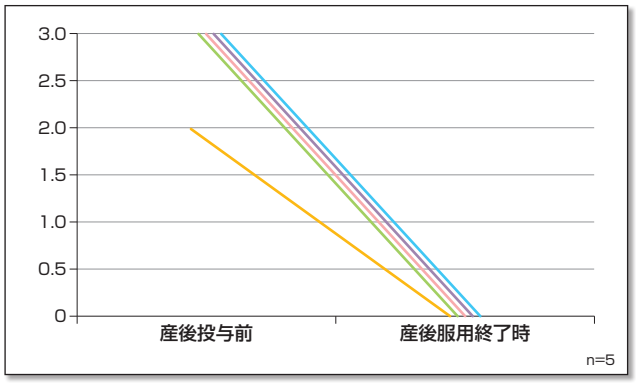


図3　産後浮腫の変化



だったと考えられる。

産後の浮腫に対する効果は5名すべてが2週間の服用で浮腫の消失を認めており、産後は著効していた。（**図3**）

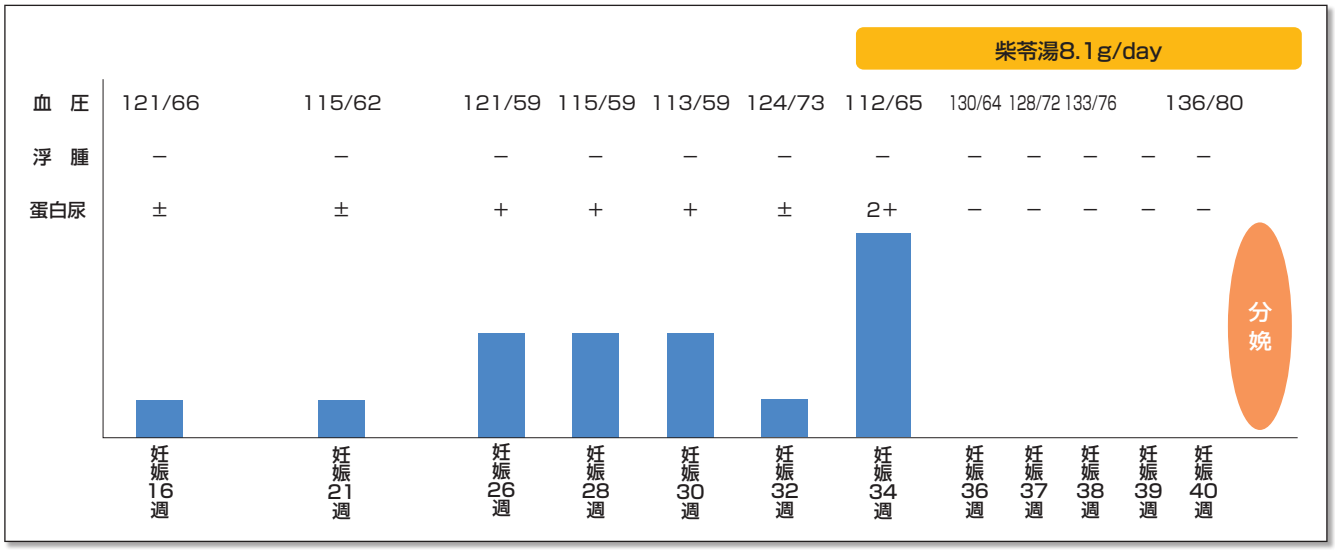
考　察

柴苓湯は、五苓散と小柴胡湯の合剤であり、利水作用に加えて抗炎症作用、内因性ステロイド増強作用があることが基礎研究で明らかにされている。柴胡の薬理成分であるサイコサポニンによる副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌促進、ACTH前駆体のPOMCmRNA発現増加がみられ、内因性ステロイド分泌亢進の成分であることが解明された[4, 5]。また、サイコサポニンはメサンギウム増殖抑制、腎糸球体の線維化抑制効果を持ち[6, 7]、腎障害の進行を食い止める可能性がある。臨床的にも高血圧腎症に対する有効性が示されている[1, 2]。レニン-アンギオテンシン系降圧薬は腎症の進行を抑える効果は少なく、高血圧腎症のみならず糖尿病早期腎症に対しても、腎症の進行抑制の補完治療として柴苓湯が期待されている。

妊娠中の浮腫、蛋白尿については防己黄耆湯が“妊娠腎”の適応として知られ、有効性が報告されており[8]、当院での柴苓湯と同様に、蛋白尿の減少効果がみられているが、血圧降下作用は認めなかった。妊娠期の柴苓湯に関する報告は、妊娠中毒症の定義であった時代のものでプリミティブではあるが存在し[9, 10]、柴苓湯の使用例として参考になる。当院の検討も同様であるが、リミテーションとして投与開始時期が症状発現時期である妊娠37週以降が多いので、HDP病態の進行を抑制するかどうかの言及はされていない。しかし、蛋白尿の改善効果は顕著であった。HDPの病態メカニズムとして、胎盤形成期の問題が示唆されているが、いまだ明らかではなく、柴苓湯の様々な薬理作用がHDPの進行を抑制する可能性はありえる。

今回の調査の中で柴苓湯が奏効した症例の中から著効例を**図4（次頁参照）**に示す。初産、腎臓病既往なし、妊娠21週より蛋白尿出現、徐々に悪化傾向を示した。妊娠26週6日P/C＜0.3、血清クレアチニン0.4mg/dL、妊娠34週6日にて蛋白尿2＋となり、柴苓湯を処方。2週間服用後、蛋白尿は消失した。長期の蛋白尿持続があったため、蛋白尿消失後も柴苓湯を服用継続し、妊娠40週4日に正常経膣分娩となった。柴苓湯服用後から分娩まで、蛋白尿は出現しなかった。血圧は40週1日の最後の妊婦検診時に136/80mmHgであったが、それまでは正常域であった。

図4　症例(初産 腎障害既往なし)



結　語

妊娠期の蛋白尿、浮腫に対し柴苓湯は有効であった。柴苓湯の薬理作用からは、妊娠高血圧腎症の発症予防として投与できる可能性もあり、投与開始時期、期間など、今後の検討課題にしたい。

〔参考文献〕

1) 日ノ下文彦 ほか: 高血圧性腎症における柴苓湯の臨床的意義に関する研究. 医学と薬学 68: 999-1006, 2012
2) 頼岡徳在:腎疾患の漢方薬RCT. 漢方と最新治療 15: 117-122, 2006
3) 小野孝彦 ほか: 柴苓湯が奏効したネフローゼ症候群の2例: 微小変化型と膜性腎症. 日東医誌 60: 73-80, 2009
4) Iwai I, et al: Stimulatory effect of Saireito on proopiomelanocortin gene expression in the rat anterior pituitary gland. Neuroscience Letters 157: 37-40,1993
5) Dobashi I, et al: Central administration of saikosaponin-d increases corticotrophin-releasing factor mRNA levels in the rat hypothalamus. Neuroscience Letters 197: 235-238, 1995
6) 成田光陽 ほか: 内科領域における漢方治療の現況 慢性腎炎、ネフローゼ症候群. 診断と治療 77: 1489-1494, 1989
7) Kitamoto M, et al: Sairei-to ameliorates rat peritoneal fibrosis partly through suppression of oxidative stress. Nephron Exp Nephrol 117:71-81, 2011
8) 中山 毅 ほか:妊娠中の母体の体重増加や浮腫, 蛋白尿に対する“防己黄耆湯”の効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 28: 46-49, 2011
9) 吉沢浩志 ほか: 妊娠中毒症に対する柴苓湯の臨床的有用性の検討. 日産婦新潟地方部会誌 55: 4-13, 1989
10) 合阪幸三 ほか: 妊娠中毒症と漢方療法. 産婦人科治療 60: 652-655,1990

消化器がん化学療法による副作用症状に対して人参養栄湯が有効であった3症例

市立藤井寺市民病院 外科（大阪府） 福原 研一朗

がん化学療法の進展などにより、消化器がんの治療成績は向上している。しかし、がん化学療法による有害事象は患者のQOLおよびADLを損なうことから、治療の実施・継続のためには有害事象を良好にコントロールすることが求められる。慢性消耗性疾患などの衰弱した状態を改善する人参養栄湯は、抗がん剤による疲労感や食欲不振など種々の症状に対し、改善効果が確認されている。そこで、消化器がん化学療法施行中の患者に人参養栄湯を用いたところ、疲労感や食欲不振だけでなく末梢神経障害に対しても有効であった症例を経験した。人参養栄湯は、がん化学療法施行中の患者のQOL、ADLの改善に役立つだけでなく、がん化学療法の継続性の向上にも有用と考えられた。

Keywords 人参養栄湯、がん化学療法、末梢神経障害

はじめに

近年、化学療法の進展をはじめとする集学的治療により消化器がんにおける治療成績は向上しているが、化学療法の有害事象を良好にコントロールできない場合、治療を継続できず良好な成績を得ることは難しい。治療の実施、継続に際しては有害事象への対策をいかに行うかが重要な課題となっている。

本邦では化学療法による有害事象に対して、症状軽減の選択肢の1つとして漢方薬が使用されてきた[1, 2]。なかでも人参養栄湯は気血を補う代表的な補剤であり、消化吸収や全身状態などの改善が期待されている。そこで消化器がん化学療法施行中の患者のうち疲労感を訴えるものに人参養栄湯を投与したところ、Common Terminology Criteria for Adverse Events（CTCAE）Ver.4において疲労感の症状改善効果が認められたことを報告した。その中で人参養栄湯投与により末梢神経障害の重症化抑制傾向を認め、一部、食欲不振を改善できた症例も経験した。今回、それらの症例について詳細に提示する。

症例 1

74歳 女性。PS0

【既往歴】 約1年程前より糖尿病性ケトアシドーシス（DK）に罹患している。下行結腸がんのため結腸左半切除術を施行し、6週後からFOLFOX療法を開始した。10週/5コース経過後より、食欲不振と末梢神経障害の訴えがあったためクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。

【経　過】 症状の程度はCTCAE Ver.4で評価した。人参養栄湯の内服8週間後には食欲不振はGrade1から0へ、内服12週後には末梢性感覚ニューロパチーがGrade2から1へと症状の改善が認められた。Hospital Anxiety and Depression Scale（HADS）による評価では不安が中等症から軽症へ、抑うつが軽症から正常へ、それぞれ内服12週後に改善が認められた。人参養栄湯を併用することにより、化学療法の副作用を軽減することができ、抗がん剤の投与量を減量することなくスケジュール通りに13コースまで完遂することができた（**図1：次頁参照**）。

症例 2

80歳 男性。PS1

【既往歴】 6ヵ月前に胃癌（MK）と診断され、5ヵ月前に腹腔鏡補助下胃切除術（LADG）と腹腔鏡下胃全摘Roux-en-Y（RY）を実施。4ヵ月前よりTS-1/CDDP療法（SP）による化学療法を開始したところ、疲労感や食欲不振、末梢神経障害を訴えたためクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。

【経　過】 人参養栄湯の内服4週間後に疲労感がGrade2から1へと1段階改善した。内服8週後には食欲不振がGrade1から0へ、末梢性感覚ニューロパチーはGrade2から1へと改善し、内服12週後には末梢性運動ニューロパチーはGrade1から0へと症状の軽減が認められた。人参養栄湯を併用することにより、化学療法による一部の副作

用を軽減することができた。しかしながらGrade2の好中球減少のため2段階減量が必要となったが、スケジュール通りに17コースまで完遂することができた(**図2**)。

図1　症例1の臨床経過

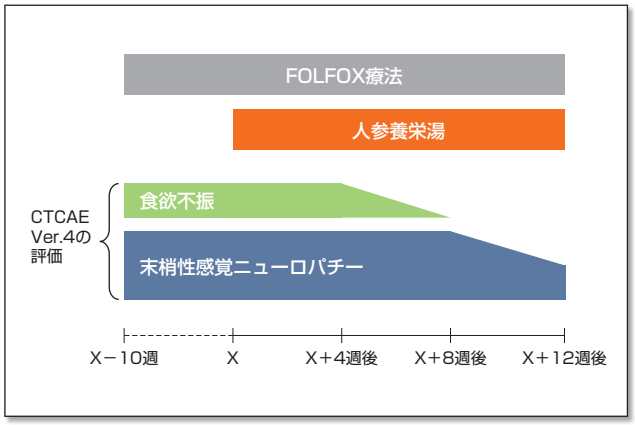


図2　症例2の臨床経過

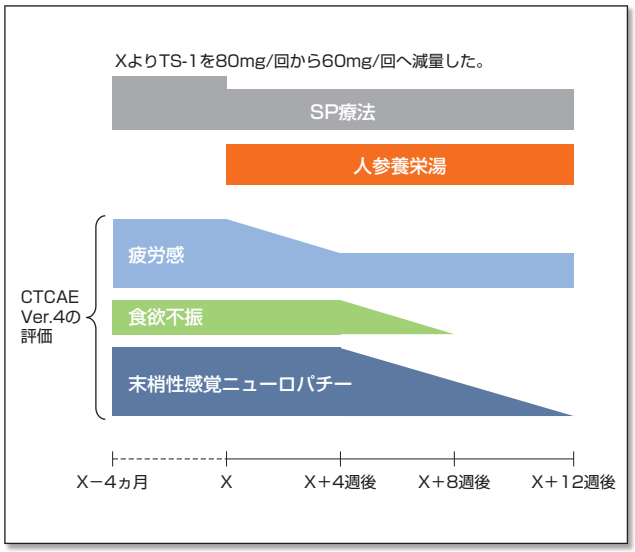
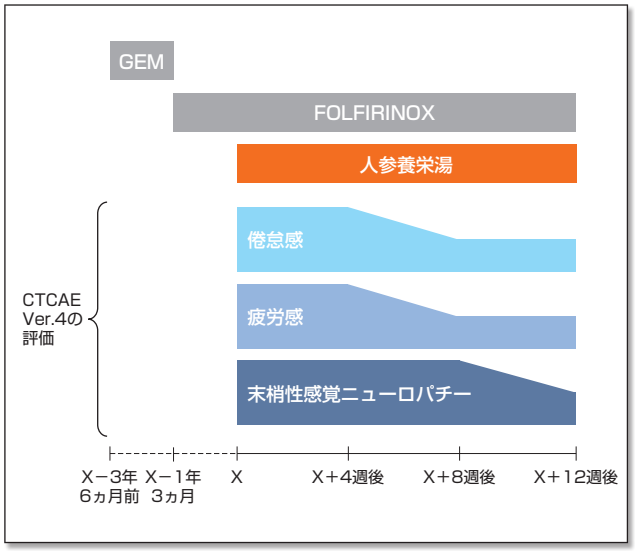


図3　症例3の臨床経過



症例 3

79歳 女性。PS1

【既往歴】 3年6ヵ月前に膵がんと診断され、膵体尾部の切除術を実施。術後からゲムシタビン(GEM)単剤による治療を開始し、1年3ヵ月前よりFOLFIRINOXに変更したところ、疲労感や末梢神経障害を訴えたためクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の内服を開始した。

【経　過】 人参養栄湯の内服8週間後に倦怠感と疲労感がGrade2から1へと1段階改善した。内服12週後には末梢性感覚ニューロパチーがGrade2から1へと改善した。人参養栄湯を併用することにより、化学療法の副作用を軽減することができ、抗がん剤の投与量を減量することなくスケジュール通りに継続することができた。病勢が進行し、PDに至る58コースまでの長期にわたり化学療法を継続することができた(**図3**)。

考　察

消化器がん化学療法施行中の患者のうち、疲労感や食欲不振、末梢神経障害といった有害事象を訴える症例に人参養栄湯を投与し有効であった3例について報告した。一部の症例では不安や抑うつといった精神症状への効果も認められた。

化学療法による有害事象は患者のADLやQOLを損ない、治療継続を困難とする一因となっている。本邦ではがん化学療法に漢方薬を併用することが症状の改善に有効とされ、種々の漢方薬が用いられている[1, 2]。人参養栄湯は12種類の生薬からなる気血双補の処方であり、慢性消耗性疾患などの衰弱した状態を改善するために処方されるが、がん治療においては抗がん剤による疲労感[3]や食欲不振[4]、不眠[5]、骨髄抑制の軽減[6]、血小板数増加[7]といった様々な症状に有効であると報告されている。過去の研究では人参の抗疲労作用[8]や、人参養栄湯にはグレリン応答性もしくは非応答性のNPY/AgRPニューロンの活性化が報告されており[9]、これらの作用が疲労感や食欲不振の改善に寄与したものと考えられた。また、構成生薬の陳皮には抗不安作用[10]、遠志には抑うつ改善作用[11]、白朮には抗うつ作用[12]が報告されており、これらの作用が症例1の精神症状の改善に寄与したと考えられる。近年では人参養栄湯はoxaliplatin誘発性の末梢神経障害モデルマウスの疼痛に対する有効性[13]や、血流改善作用[14]、構成生薬の陳皮で

はミエリン鞘再生作用[15]が報告されていることから、末梢神経障害の症状改善に期待されている。臨床においても大腸癌患者のoxaliplatinを含む化学療法レジメン(FOLFOX or XELOX)に人参養栄湯を併用し、全経過を通してGrade2までの末梢神経障害に留まった報告がある[16]。

末梢神経障害は抗がん剤の作用により、神経軸索の微小管や神経細胞体が直接傷害されることが主なメカニズムと推察されており[17, 18]、有害事象のなかでも患者のQOLを著しく低下させ、重篤化した場合には回復に長期間要する場合がある[19]。日常生活に支障をきたすGrade3以上の末梢神経障害は回復しなければ治療中止、あるいは薬剤の変更が必要となり、有害事象により治療継続が困難な場合や抗がん剤を十分量投与できない場合では、患者の生存率低下も危惧される[20]。従って、末梢神経障害がGrade1、2からGrade3に悪化することを防ぐことが、治療を完遂するために重要であると考えられる。末梢神経障害に対する治療には、デュロキセチン[21]、プレガバリン[22, 23]、牛車腎気丸[24]が症状軽減に効果があると報告されているが、効果は十分ではなく治療に難渋しているのが現状である。今回、末梢神経障害に対して少数例ではあるものの人参養栄湯が症状の進行を抑制し、化学療法による治療を継続できたことには意義があると考えられた。

以上のことから化学療法による有害事象に対して人参養栄湯を投与することは患者のADLまたはQOLの改善に役立ち、化学療法の継続性向上に有用と考えられる。

〔参考文献〕

1) 河野 透: 今日のがん治療を支える漢方薬のエビデンス. 薬局 62: 3449-3455, 2011
2) 掛地吉弘 ほか: 癌治療における漢方治療: 最新のエビデンス. 医学のあゆみ 243: 191-197, 2012
3) 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参養栄湯の臨床評価.産科と婦人科 60: 1533-1545, 1993
4) 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参養栄湯の臨床評価について. Oncology & Chemotherapy 10: 126-34, 1994
5) 阿部憲司: 術後維持化学療法における人参養栄湯の使用経験. Prog. Med. 10: 2855-2863, 1990
6) 小田隆晴 ほか: 婦人科癌化学療法による骨髄抑制に対する人参養栄湯の使用経験. 山形県病医誌 38: 6-9, 2004
7) 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参養栄湯の併用効果の検討. 医学と薬学 67: 445-447, 2012
8) 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 肉体運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
9) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-64, 2019
10) 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
11) Hu Y, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011
12) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 6: 356-361, 2005
13) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
14) 竹宮敏子: 人参養栄湯の末梢循環障害に対する臨床効果－指先容積脈波を加えた検討－. 薬理と治療 19: 3801-3808, 1991
15) Nanako Sato, et al.: Administration of Chinpi, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Youei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM, p1-9, 2011
16) 元雄良治: オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構. 科学研究費助成事業 (科学研究費補助金) 研究成果報告書: 2013
17) Freilich RJ, et al.: Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. Neurology 47: 115-118, 1996
18) Cascinu S, et al.: Neuroprotective effect of reduced glutathione on cisplatin-based chemotherapy in advanced gastric cancer: a randomized double-blind placebo-controlled trial. J Clin Oncol 13: 26-32,1995
19) Rowinsky EK, et al.: Neurotoxicity of Taxol. J Natl Cancer Inst Monogr: 107-115, 1993
20) 藤村 拓也 ほか: パクリタキセルを含むがん化学療法における末梢神経障害に対するプレガバリンの有用性についての検討. 医療薬学 39: 546-551, 2013
21) 今津邦智 ほか: がん化学療法による末梢神経障害に対するデュロキセチンの有効性についての検討. 日本病院薬剤師会雑誌 49: 1171-1174, 2013
22) 二瓶 哲 ほか: OxaliplatinおよびPaclitaxelによる末梢神経障害に対するPregabalinの有効性と安全性の検討. 癌と化学療法 40: 1189-1193, 2013
23) 藤村哲也 ほか: パクリタキセルを含むがん化学療法における末梢神経障害に対するプレガバリンの有用性についての検討. 医療薬学 39: 546-551, 2013
24) 山本智也 ほか: Paclitaxelによる末梢神経障害の臨床的特徴と牛車腎気丸の役割. 癌と化学療法 36: 89-92, 2009

BASIC RESEARCH

紫外線誘発性皮膚炎症に対する紫苓湯の有用性

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 尾山 真菜実、村田 健太、藤田 日奈

はじめに

紫外線への適度な曝露はビタミンDの合成を促進し、骨形成などにおいて重要な役割を果たしている。しかし、過剰な紫外線、特にUVBの曝露は直接あるいは間接的にDNAにダメージを与え、紅斑や表皮の肥厚、真皮層の浮腫形成といった急性反応を引き起こす。ダメージを受けたDNAは速やかに修復され、炎症反応も収束に向かうが、度重なる紫外線曝露による皮膚内ダメージの蓄積は光老化、さらには皮膚ガンのリスクを高める。また、日本における紫外線量は、気象庁による1990年代はじめの観測開始以降、増加傾向を示しており、消費者の紫外線対策に対する意識の高まりはさらに続くものと考えられる。

現在、紫外線対策としては、外用剤のサンスクリーン剤が主流となっている。しかし、サンスクリーン剤は、SPFの性能評価試験に用いられる用量(2mg/cm^2)よりも実際には少量で使用されたり、塗り直しの頻度が不十分であるといった事例が多く、十分な保護効果が得られない場合がある。また、サンスクリーン剤の過剰な塗布は、添加物による皮膚障害やビタミンDの合成量の低下といった弊害を招く。こういったサンスクリーン剤の欠点を受け、近年、飲む日焼け止めというコンセプトのサプリメントが海外を中心に注目を集めている。日本においても、添加物による皮膚への負担の軽減や、全身的な紫外線対策が可能であるということ、さらに肌の露出が増える夏においても汗で流されないなどのメリットから、今後内服による紫外線対策への関心の高まりが予想される。

柴苓湯は水瀉性下痢、急性胃腸炎、暑気あたり、むくみの治療に使用される漢方薬である。小柴胡湯と五苓散の処方を合わせた12の生薬から成り、小柴胡湯の抗炎症作用と五苓散の水分代謝改善作用の特徴を併せ持つとされる。また、柴苓湯は臨床試験において、放射線治療に伴い誘発されるリンパ浮腫や炎症の改善に有効であることが報告されている[1)]。

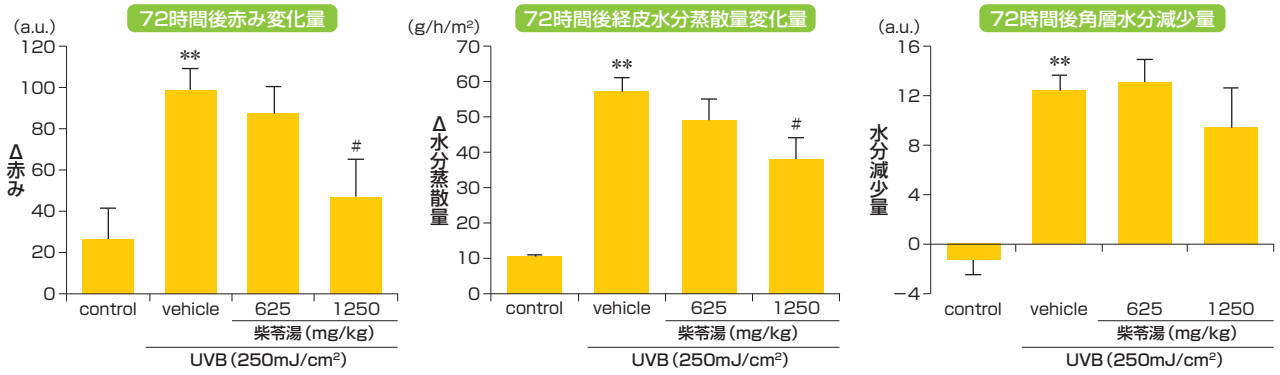
本稿では、モデルマウスを用い、UVB照射により誘発される紅斑や浮腫に対して柴苓湯が改善効果を有するかを検証した。

試験方法と結果

予備検討としてヘアレスマウスへのUVB照射試験を行ったところ、UVB照射72時間後に皮膚の赤みと経皮水分蒸散量の増加、および角層水分量の減少が認められた。このことから、モデルマウスにおいてUVB照射72時間後に皮膚バリア機能が大きく破綻していると考え、UVB照射72時間後の皮膚を用いて、柴苓湯による炎症抑制効果を検証することとした。

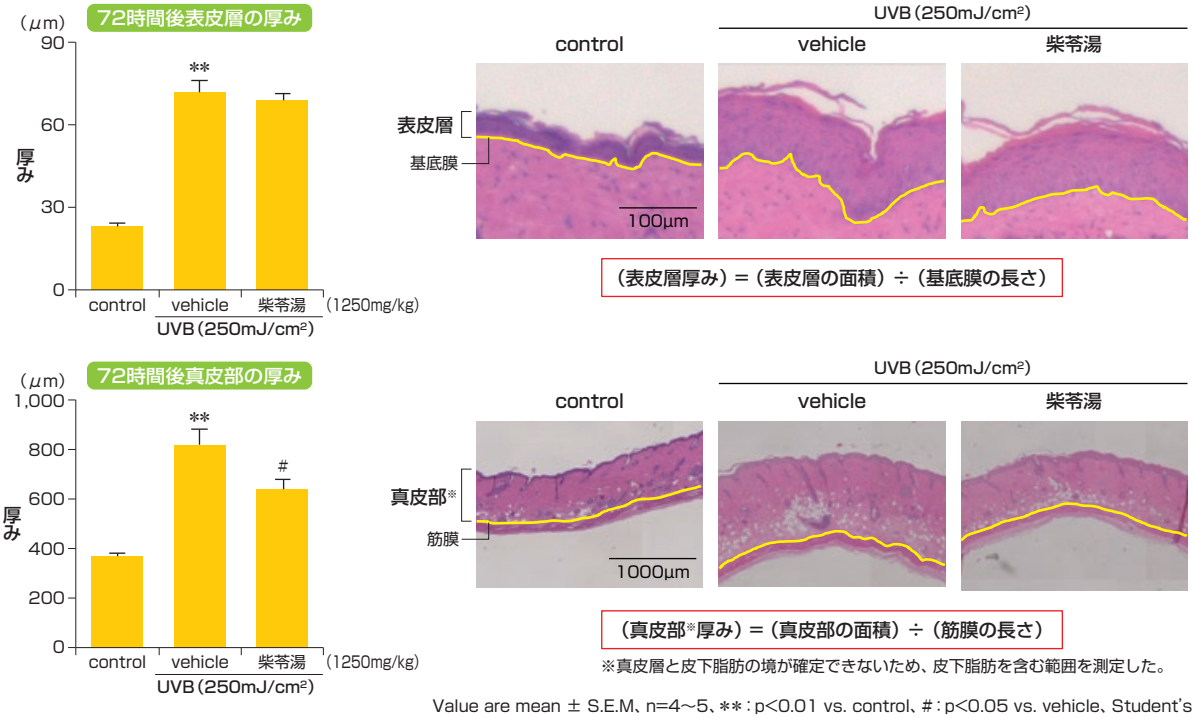
[方 法] 1週間飼育環境に馴化した5週齢のヘアレスマウスをcontrol群、vehicle群、柴苓湯投与群(以下、柴苓湯群)に分け、柴苓湯群にクラシエ柴苓湯エキス細粒(EK-

図1 皮膚の赤み・経皮水分蒸散量・角層水分量に対する柴苓湯の効果



Value are mean ± S.E.M、n=4〜5、**:p<0.01 vs. control、#:p<0.05 vs. vehicle、Student's *t*-test.

図2　表皮層・真皮部の肥厚に対する柴苓湯の効果



Value are mean ± S.E.M、n=4～5、**：p<0.01 vs. control、#：p<0.05 vs. vehicle、Student's *t*-test.

114）をヒト1日分相当量または半量（1250、625mg/kg）を週5回で3週間経口投与した。最終投与1時間後、後背部にUVB（250mJ/cm²）を照射し、UVB照射前と照射72時間後の皮膚の赤み、経皮水分蒸散量および角層水分量を測定した。皮膚所見の測定には、Multi Display Devices MDD4（Courage＋Khazaka社製）を用いた。また、UVB照射72時間後の皮膚組織を回収し、ヘマトキシリン-エオジン染色またはマッソントリクローム染色を行い、それぞれ皮膚の厚みおよびコラーゲン量を測定した。皮膚の厚みは、表皮層およびその下部に位置する真皮層と皮下脂肪を合わせた部分（以下、真皮部）のそれぞれについて算出した（**図2**）。

［結 果］

1. 皮膚所見

UVB照射による72時間後の皮膚の赤み、経皮水分蒸散量、角層水分量の変化を**図1**に示す。UVB照射によりvehicle群で赤みと経皮水分蒸散量の増加、角層水分量の減少が認められ、UVBの照射により皮膚炎症および皮膚バリア機能の低下が惹起された。ヒト1日分相当量を投与した柴苓湯群では、角層水分量の減少には影響が認められなかったものの、赤みと経皮水分蒸散量について有意な増加抑制が認められた。

2. 皮膚組織化学的分析

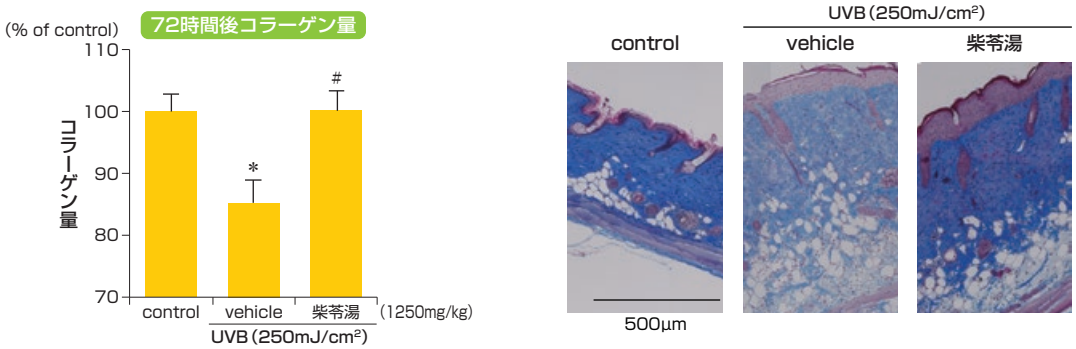
UVB照射72時間後に採取した皮膚組織について、表皮層および真皮部の厚みを測定した結果を**図2**に、また、コラーゲン量の測定結果を**図3（次頁参照）**に示す。UVB照射により表皮層と真皮部の両方において厚みの増加が認められた。柴苓湯群において、表皮層の肥厚には影響が認められなかったが、真皮部においては厚みの増加抑制が認められ、浮腫の改善が示唆された。また、コラーゲン量に関しても、UVB照射によりコラーゲン量の減少が認められたが、柴苓湯投与によりこの減少が有意に抑制された。

考察とまとめ

柴苓湯は柴胡、沢瀉、半夏など12種類の生薬から構成され、過去の報告において、ヒト表皮ケラチノサイトを用いた細胞試験で、紫外線による障害を抑制することが報告されている[2]。本試験においても、柴苓湯は紫外線照射による紅斑および経皮水分蒸散量の増加と、真皮部における肥厚、コラーゲンの減少を有意に抑制した。

過剰な紫外線の曝露は、細胞に直接的あるいは活性酸素を介したダメージを与えることで、炎症反応を惹起する。皮膚における炎症時には、炎症性メディエーターである一酸化窒素（NO）やプロスタグランジンE_2（PGE_2）を介した血管弛緩作用により血管が拡張し、紅斑の症状が現れる。柴苓湯は炎症経路の上流において中心的な役割を果たしているNF-κBの活性を阻害し、NOやPGE_2の生成を抑制することが報告されていることから[3-5]、本試験で認められた紅斑の抑制は、柴苓湯によるNF-κBの活性阻害に起

図3　コラーゲン量の減少に対する紫苓湯の効果



Value are mean ± S.E.M、n=4～5、＊：p<0.05 vs. control、＃：p<0.05 vs. vehicle、Student's *t*-test.

因する可能性が示唆された。さらに、血管拡張に伴う血管透過性の亢進による血漿成分の漏出は、浮腫の形成にも寄与することから、本試験で認められた真皮部の肥厚抑制においても、紫苓湯による炎症反応の抑制が一因となっていると考えられる。

浮腫形成における他の要因としては、リンパ管機能の関連が考えられる。本来、炎症時にはリンパ管新生が誘導され、血管から漏れ出た炎症性細胞や水分などが回収され、炎症および浮腫は収束に向かう。しかし、過去の研究で、UVB照射はリンパ管新生を抑制し、リンパ管の機能を低下させることで、浮腫形成や炎症の収束遅延を引き起こすことが明らかにされている[6]。紫苓湯は臨床において、放射線治療や手術により生じるリンパ浮腫の改善効果を有することも報告されており[1, 7]、今後リンパ管機能に対する紫苓湯の効果についても検証を進めていく予定である。

また、本試験では紫苓湯投与により、紫外線照射による真皮層中コラーゲン量の減少抑制が認められた。コラーゲンの分解酵素であるマトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)は、紫外線照射により生成される活性酸素種が引き金となり発現が促進される[8]。過去の報告において紫苓湯の投与により、酸化ストレスが抑制されることが報告されており[9]、本試験のコラーゲン減少抑制に酸化ストレスの抑制が関与している可能性が示唆された。

本稿の研究結果により、紫苓湯がUVB照射により誘発される、紅斑や浮腫などの急性反応の抑制に効果的であることが示唆された。加えて、皮膚真皮層の70～80%(乾燥重量)を占めるとされるコラーゲンの減少は、しわやたるみなどの光老化現象に繋がることから、本試験で示されたコラーゲンの減少抑制は、長期にわたる紫外線曝露による光老化現象の予防に対しても、紫苓湯が有効となりうる可能性を示した。これから夏本番を迎え、屋外での活動や肌の露出が増える中で、紫苓湯が暑気あたりの治療に加え、紫外線対策として全身的な皮膚の保護に有効であると考えられる。

【参考文献】

1) Nagai A, et al.: Therapeutic effects of saireito (chai-ling-tang), a traditional Japanese herbal medicine, on lymphedema caused by radiotherapy: a case series study. Evid Based Complement Alternat Med 2013: 241629, 2013
2) Kato T, et al.: Anti-UV activity of Kampo medicines and constituent plant extracts: re-evaluation with skin keratinocyte system. In Vivo 28: 571-578, 2014
3) Miki H, et al.: Japanese Kampo Saireito Has a Liver-Protective Effect Through the Inhibition of Inducible Nitric Oxide Synthase Induction in Primary Cultured Rat Hepatocytes. JPEN J Parenter Enteral Nutr 40: 1033-1041, 2016
4) Kaneko T, et al.: Effect of Sairei-to and its ingredients on prostaglandin E2 production by mouse macrophage-like cells. In Vivo 22: 571-575, 2008
5) Kaneko T, et al.: Effect of two different groups of Chinese medicines on nitric oxide production by mouse macrophage-like cells. In Vivo 18: 771-778, 2004
6) 加治屋健太郎 ほか: リンパ管の機能低下が引き起こすしわ形成メカニズムの解明とその薬剤開発. 日本化粧品技術者会誌 43(3): 192-196, 2009.
7) Kishida Y, et al.: Therapeutic effects of Saireito (TJ-114), a traditional Japanese herbal medicine, on postoperative edema and inflammation after total hip arthroplasty. Phytomedicine 14: 581-586, 2007
8) Brenneisen P, et al.: Ultraviolet-B irradiation and matrix metalloproteinases: from induction via signaling to initial events. Ann. N. Y. Acad. Sci 973: 31-43, 2002
9) Kitamoto M, et al.: Sairei-to ameliorates rat peritoneal fibrosis partly through suppression of oxidative stress. Nephron Exp. Nephrol 117: 71-81, 2011

フレイル漢方薬理研究会

第3回 フレイル漢

健康長寿と

エビデンスに基

［対象者］医療従事者

共催：フレイル漢方薬理研

福岡会場

2019年
8/24（土）
14:00~17:30

ホテル日航福岡
本館3階「都久志の間」
福岡市博多区博多駅前2-18-25

プログラム

開会挨拶 14:00~14:10

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）

基調講演 14:10~15:10

フレイルに対する人参養栄湯の作用機序と臨床応用

【座長】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）

1. **人参養栄湯による免疫亢進の機序としてのMDSC分化抑制作用**
   礒濱 洋一郎 先生（東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室 教授）
2. **人参養栄湯による食欲中枢活性化と摂食・体重低下の改善**
   矢田 俊彦 先生（関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長、神戸大学大学院医学研究科 客員教授）
3. **COPD患者のフレイルに対する人参養栄湯の臨床応用と考察**
   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）

休憩15分 15:10~15:25

【座長】加島 雅之 先生（熊本赤十字病院 総合内科 部長） 15:25~16:05

4. **がんに見られる痩せに対する人参養栄湯の影響**
   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）
5. **高齢者の転倒に及ぼす人参養栄湯の影響**
   寺山 靖夫 先生（医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長）

休憩15分 16:05~16:20

特別講演 16:20~17:20

Ⅰ **Control of glucose homeostasis by Ninjin'yoeito and its interaction with the NPY system**

【座長】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）
【演者】Prof. Herbert Herzog（Garvan Institute of Medical Research）

Ⅱ **がん緩和医療と人参養栄湯**

【座長】櫻井 孝 先生（国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長）
【演者】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）

閉会挨拶 17:20~17:30

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）

※本講演会は医療従事者を対象とし、講演終了後に情報交換会を予定しています。

広告

方薬理研究会学術集会

人参養栄湯

づくフレイル対策

参加費1,000円

東京会場

2019年
9/7(土)
14:00~17:30

東京マリオットホテル
B1階
「ボールルームノース」
東京都品川区北品川4-7-36

究会／クラシエ 薬品株式会社

開会挨拶 14:00~14:10

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）

基調講演 14:10~15:10

フレイルに対する人参養栄湯の作用機序と臨床応用

【座長】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 チェアプロフェッサー）

1. クロトーマウスの老化表現型に対する人参養栄湯の影響
   高橋 隆二先生（クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長）
2. 人参養栄湯による食欲中枢活性化と摂食・体重低下の改善
   矢田 俊彦先生（関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長、神戸大学大学院医学研究科 客員教授）
3. がんに見られる痩せに対する人参養栄湯の影響
   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）

休憩15分 15:10~15:25

【座長】武田 宏司先生（北海道大学大学院薬学研究院 医療薬学分野 臨床病態解析学 教授） 15:25~16:05

4. 高齢者の転倒に及ぼす人参養栄湯の影響
   寺山 靖夫先生（医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長）
5. COPD患者のフレイルに対する人参養栄湯の臨床応用と考察
   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）

休憩15分 16:05~16:20

特別講演 16:20~17:20

Ⅰ Control of glucose homeostasis by Ninjin'yoeito and its interaction with the NPY system

【座長】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）
【演者】Prof. Herbert Herzog (Garvan Institute of Medical Research)

Ⅱ がん緩和医療と人参養栄湯

【座長】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）
【演者】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）

閉会挨拶 17:20~17:30

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）

※日本老年医学会〔老年病専門医 2点〕が申請できます。

当院における漢方診療の実際

アンチエイジングの可能性を秘めた人参養栄湯は高齢者医療に不可欠な薬剤

医療法人財団 額田記念会 額田記念病院 副院長、整形外科 **漆原 信夫** 先生

1983年　東京慈恵会医科大学 卒業
1985年　同学附属病院 整形外科
1992年　アイオワ大学 留学
1999年　東京慈恵会医科大学 整形外科学教室 講師
2001年　神奈川県立汐見台病院 整形外科 部長
2010年　額田記念病院

医療法人財団 額田記念会 額田記念病院は、東京都心にほど近い別荘地として発展してきた鎌倉市の住宅街に位置し、「地域の方々に役立つ病院」として長年、地域医療に貢献している。同院の副院長で整形外科ご担当の漆原信夫先生は、日々の診療に漢方治療を積極的に取り入れておられる。中でも人参養栄湯は、超高齢社会における医療に不可欠なだけでなく、アンチエイジングの可能性も秘めていると期待を寄せておられる。

開設100周年を迎えようとしている当院

当院は、東邦大学の設立者でもある額田豊・晋の両博士によって、1920年(大正9年)に当地で開設された、非常に歴史のある病院です。夏は涼しく冬は暖かい、しかも都会を離れた静かな当地に「額田保養院」の名称で、呼吸器の療養所として開設されました。現在は内科、整形外科、リハビリテーション科などの診療科と療養型病床(58床)を有する病院として、地域医療に大きく貢献しています。

鎌倉市は全国平均以上に高齢化が進んでおり、当科を受診される患者さんの平均年齢はすでに80歳を超えています。大半の患者さんは骨粗鬆症をお持ちですし、脆弱性骨折や変形性関節症、脊柱管狭窄症などの患者さんも多く診療しています。

漢方薬は患者さんに合った服用方法・服用量で、継続していただく

私は、日常診療に漢方治療を積極的に取り入れています。漢方に興味を持つようになったきっかけは、こむら返りに対して使用した芍薬甘草湯の劇的な効果を目の当たりにしたことですが、さらに漢方の書籍を読むことで、漢方の奥深さに興味を持つようになりました。現在、汎用している処方には、後にご紹介する人参養栄湯など多くあります(**表**)。

漢方薬は服用を継続していただくことが重要です。しかし、患者さん個々で適量が異なるので、ご自身に合った服用方法・服用量を患者さんと相談しながら、あるいはご自身でも工夫していただきます。たとえば、夜間から早朝に起こるこむら返りに用いる芍薬甘草湯なら、就寝前の服用に、水太りに用いる防已黄耆湯で夜間排尿が頻繁にあるようなら朝1回服用か半分量に、また1日2回～3回の服用が難しいようなら1回にしていただくこともあります。

また、私は診察時の患者さんとの会話を大切にしています。たとえ1回の診察に時間をかけなくても、診察ごとにお聞きするポイントを絞ることで貴重な情報を入手できますし、回数を重ねることで情報が蓄積されます。しかも、その患者さんだけでなく、いただいた情報は他の患者さんの指導にも役立ちます。

表　漆原先生の汎用処方

処方名	主な疾患・病態
防已黄耆湯	● 変形性関節症(下肢のむくみに痛みを伴う場合) ● 水太り
防風通聖散	● 肥満(脂肪太り) ● 便秘
五苓散	● 変形性関節症(下肢のむくみに痛みを伴わない場合)
牛車腎気丸	● 坐骨神経痛
芍薬甘草湯	● こむら返り
当帰四逆加呉茱萸生姜湯	● 冷え
補中益気湯	● 手術時のMRSA予防(術前より服用していただく)
治打撲一方	● 打撲
清暑益気湯	● 夏バテ

私の効果的な口説き文句は「人参養栄湯を服用すると認知症にならない」

フレイルに対する人参養栄湯の有用性は広く知られており、私の汎用処方の一つでもあります。人参養栄湯の効果を最も感じるのは食欲不振の改善、そして疲労倦怠感の改善です。食欲が落ちていると疲労倦怠感を伴うことも多くありますが、そのような方に人参養栄湯を服用していただくと早期から顕著な改善効果を実感します。さらに興味深いことは、人参養栄湯の服用患者さんで「基本チェックリスト」(厚生労働省老健局老人保健課作成)の項目21～25の5項目(うつ・心の状態)が改善するケースが意外と多いことです。人参養栄湯の服用によって認知症が改善したというような経験はまだありませんが、食欲不振と疲労倦怠感の改善によって、今までは気分が落ち込んで外出も面倒だった方が前向きになることが影響しているように思います。もちろん、食欲不振の改善を目的に使用する漢方薬は他にもありますが、人参養栄湯にはメンタル面にも作用する生薬・成分が含まれており、認知症の予防効果も期待できます。特に高齢の患者さんには、「将来、認知症にならない可能性もある」という効果的な口説き文句で、服用を継続していただいています。

さらに人参養栄湯のフレイルに対する有用性を、疲労倦怠感を訴える41名の患者さん(男性 7名、女性 34名、平均年齢 81歳)を対象に検討しました。人参養栄湯の服用期間は8週間です。このうち12名が脱落しましたが、その中で3名は「改善したから必要ない」という方でした。また、副作用は「胃がだるい」(1名)だけであり、安全性も高いと思います。

解析結果を見ると、疲労倦怠感は服用2週後から劇的な効果が認められましたし、食欲不振も同様の感触でした。さらに、基本チェックリストのうつ・心の状態の5項目については、4項目以上の改善が3名、3項目改善の方が4名でした。

人参養栄湯はアンチエイジングの可能性も

興味深い症例をご紹介します。患者さんは78歳の女性で、糖尿病をお持ちです。疲労倦怠感が10(NRS)でしたが、人参養栄湯の服用1ヵ月後には3、約3ヵ月後には0になり、食欲不振にいたっては服用1ヵ月後に消失しました。しかも、3ヵ月後には基本チェックリストのうつ・心の状態の5項目のすべてと口の渇き(No.15)の改善、さらに体重減少も改善しました。この患者さんは、初診時にはご主人が運転される車で来院されましたが、3ヵ月後には電車やバスでお一人で来院されましたし、買い物も一人でできるようになりました。さらに、人参養栄湯はインスリン抵抗性改善効果を有するという報告があることもお話して服用を続けていただいたところ、HbA1cも改善していました。もちろん、人参養栄湯の単独効果とは言えませんが、糖尿病の病態にも好影響がありました。

この他、人参養栄湯を服用することで寝つきがよくなった、睡眠の質が改善したという患者さんもいらっしゃることから、今後は睡眠に及ぼす影響についても検討したいと思っています。さらに期待したいのが毛髪やお肌への影響です。人参養栄湯は血虚を改善する漢方薬ですから、理論的には毛髪が増える、お肌がすべすべになる、というような効果を発揮する可能性もあると思います。そう考えると、人参養栄湯はアンチエイジングの可能性を秘めているのではないかと期待しています。

人参養栄湯の活用で健康寿命を延伸

人参養栄湯は現在の医療、そしてこれからの医療において不可欠な薬剤の一つと考えても良いのではないかと思っています。しかも、西洋薬とは異なり、多方面から複合的に効果を発揮するので、フレイルの病態に対して一剤で対応できるメリットがあるだけでなく、これから明らかにされると思われるアンチエイジングの可能性も期待できると思っています。

高齢患者さんに対して、一人の医師ができる範囲には限界があることから、他診療科、他職種の皆さんと密に連携をしながら、人参養栄湯を中心とした漢方薬を活用することで、高齢者の健康寿命の延伸に少しでも貢献したいと思っています。

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：山下裕之