

phil 漢方

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第6回)

海外でも注目されつつある 人參養栄湯の新たな可能性 ～がん支持療法における 人參養栄湯の位置づけと役割～

漢方臨床レポート

- ▶ 浮腫を併発した不妊女性に対する柴苓湯の臨床効果
- ▶ 食欲不振・アパシー症状に対して人參養栄湯が奏効した3症例
- ▶ 女性の肌トラブルに対する人參養栄湯の効果

////////////////////
MEDICAL
Publisher

CONTENTS

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く（第6回）

海外でも注目されつつある 人參養栄湯の新たな可能性

～がん支持療法における人參養栄湯の位置づけと役割～ … 3

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授

国立がん研究センター東病院 支持・緩和研究開発支援室 特任研究員 上園 保仁

▶ 漢方臨床レポート

浮腫を併発した不妊女性に対する 柴苓湯の臨床効果 … 10

浜松医科大学医学部附属病院 産婦人科 中山 毅

食欲不振・アパシー症状に対して 人參養栄湯が奏効した3症例 … 13

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 講師 田上 真次

女性の肌トラブルに対する 人參養栄湯の効果 … 16

中村皮膚科クリニック 中村 元一

▶ BASIC RESEARCH 1

柴苓湯による紫外線誘発皮膚炎症の 抑制効果とリンパ管機能の関連 … 19

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

▶ BASIC RESEARCH 2

抗がん剤使用に伴う食欲不振に対する 人參養栄湯の効果およびその機序 … 22

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 千葉 殖幹、韓 立坤、藤田 日奈、高橋 隆二

▶ 当院における漢方診療の実際

漢方治療は麻酔科ペインクリニック 領域において有用 … 26

公益財団法人東京都保健医療公社 東部地域病院 麻酔科 部長 本山 慶昌

phil漢方
No. 80

(2020年4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くださいませよう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6回)

海外でも注目されつつある 人參養栄湯の新たな可能性

～がん支持療法における
人參養栄湯の位置づけと役割～

▶ プロフィール 上園 保仁 先生

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授
国立がん研究センター東病院 支持・緩和研究開発支援室 特任研究員

1985年 産業医科大学医学部 卒業
1989年 産業医科大学博士課程 修了
1991年 米国カリフォルニア工科大学生物学部門 留学
1994年 産業医科大学医学部 講師
2000年 長崎大学医学部 講師
2004年 長崎大学医学部 助教授
2009年 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
2015年 国立がん研究センター先端医療開発センター 支持療法開発分野 分野長兼任
同 年 国立がん研究センター中央病院支持療法開発センター 主任研究員兼任
2020年 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授
同 年 国立がん研究センター東病院 支持・緩和研究開発支援室 特任研究員

1981年からわが国における死亡原因の第一位はがんであり、現在もがん患者数及びがん死亡者数は増加を続けていることから、がん対策は今後の医療において重要な課題である。国立がん研究センター研究所はがん撲滅の中核拠点として、わが国のがん研究を牽引している。同研究所 がん患者病態生理研究分野では、がん悪液質の症状ならびに抗がん剤による副作用を軽減するための新規処方の開発をミッションの一つに、漢方薬を用いたがん患者QOL改善の試みとして人參養栄湯を取り上げている。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第6回は、同研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長の上園保仁先生にご自身の研究成果を踏まえ、人參養栄湯のがん支持療法における可能性について伺いました。

わが国の“がん対策”の現状と国立がん研究センターの取り組みについて

■ わが国のがん対策の歴史的変遷と現状を教えてください。

上園 わが国では1981年にがんが死亡原因の第一位となり、これを機にがん撲滅の国家プロジェクトが開始されました。具体的には、1984年の「対がん10ヵ年総合戦略」から

始まり、1994年に「がん克服新10ヵ年戦略」、2004年に「第3次対がん10ヵ年総合戦略」、そして2014年に「がん研究10ヵ年戦略」が策定されました。

さらに、2006年にはがん対策の法律である「がん対策基本法」が成立し、翌年に施行されました。本法は、がん対策を総合的に実施するための画期的な法律であり、わが国のがん対策における法制化の意義は非常に大きいといえます。

海外でも注目されつつある人參養栄湯の新たな可能性～がん支持療法における人參養栄湯の位置づけと役割～



一方で患者さん目線での施策が不十分、小児がんや希少がんへの配慮が足りないなどの問題点が指摘されたことから、2016年に「改正がん対策基本法」が施行されました。

―がん対策基本法、改正がん対策基本法に基づいてどのような施策が推進されていますか。

上園 がん対策基本法に基づいて2007年に「第1期がん対策推進基本計画」が、そして2012年には「第2期がん対策推進基本計画」が策定されました。第2期がん対策推進基本計画ではがんによる10年間の年間調整死亡率を20%減少させることを目標に掲げていましたが、実際には達成が困難であったことから、厚生労働省は2015年12月に「がん対策加速化プラン」を打ち出しました。さらに「改正がん対策基本法」に基づいて2017年に「第3期がん対策推進計画」が策定され、現在は本計画に沿ってがん対策が進められています。

第3期がん対策推進計画のいわば“一丁目一番地”は「がんゲノム医療」です。

―がんゲノム医療について教えてください。

上園 がんゲノム医療は、がん遺伝子パネル検査の結果に基づいたゲノム診断で個々の患者さんを最適な治療薬につなげる医療です。2019年には遺伝子検査が保険適用となりました。ところが、遺伝子検査を受けても最適な抗がん剤にたどり着く患者さんは現時点で全体の約14%であり、さらにたどり着いた薬剤がわが国では未認可であったり、他の組織・臓器のがんにしか適用されない薬剤であったりというケースもあることから、現行の保険診療下で最適な抗

がん剤にたどり着き、治療を受けることができる患者さんはまだ6～8%程度とされています。

ただ、検査を受けた患者さんの臨床・ゲノム情報は国立がん研究センター内に設置された「がんゲノム情報管理センター(C-CAT)」に集積されており、それらのデータは新たな治療法の開発につながることから、将来のがん患者さんに福音となります。

―最適な治療薬にたどり着けなかった患者さんにおける支持療法・緩和療法の重要性は高いと思います。

上園 がんゲノム医療の開始に合わせて、車の両輪として「がん支持・緩和療法」を進展させることが重要です。がん患者さんの5年生存率は現在では6割を超えています。もちろんがんが治癒した患者さんもいらっしゃいますが、抗がん剤などによる治療を継続している“がんサバイバー”の方が確実に増加しています。したがって、このような患者さんのケアが必要であり、支持・緩和療法の重要性が叫ばれるようになったのです。

―わが国のがん対策において国立がん研究センターの果たす役割は大きいと思います。

上園 国立がん研究センターは1962年にわが国のがん医療・がん研究の拠点となる国立の機関として創設され、国のがん対策の推進役としての役割を担っています。さらに「がん対策基本法」を基盤に、2009年に「がん対策病態研究部」(現在は、がん患者病態生理研究分野)が設置され、私は初代の部長(分野長)として、難治性の痛みに悩むがん患者さんのQOL向上、がん悪液質の症状ならびに抗がん剤による副作用を軽減するための新規処方の開発などを進めています。そして、その両方のミッションに漢方薬が応用できると考えています。

II がん支持療法における漢方薬の位置づけについて

―がん支持・緩和療法では漢方薬の出番も多いと思います。

上園 漢方薬は長年、漢方治療をご専門とされる医師らの経験に基づいて使用されてきましたが、近年では多くの基礎・臨床の科学的なエビデンスが蓄積されています。実際に抗がん治療に伴う嘔気・嘔吐、食欲不振、全身倦怠感などの症状に対する改善効果が期待でき、その有用性に関する報告は多数あります。しかし、それらは“one of them”であり、医師の誰もが必ずしも納得して使用されていたわけではなかったと思います。ところが、「がん対策加速化プラン」では、実施すべき具体策の一つに「漢方薬を用いた支

持療法に関する研究の推進」と、初めて“漢方薬”が記載されたのです(図1)。

もう一つ大事なことは、2017年3月に「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」(会長 高久史磨先生)が、漢方薬が国民にとって何に役立つかを考えようということで、がん患者さんの支持療法、高齢者医療に漢方薬を使用することの必要性を提言されたことです。

―がん支持療法において漢方薬は具体的にどのように使用されますか。

上園 がん治療は外科手術、放射線療法、抗がん剤による治療、さらに近年では免疫チェックポイント阻害剤による免疫療法が行われますが、患者さんの全身状態に大きな負担がかかります。そのため、全身倦怠感や食欲不振、体力低下などの症状改善に人参養栄湯や補中益気湯、十全大補湯などの補剤、食思不振や嘔気・嘔吐の症状改善に六君子湯が従来から使用されています。また、抗がん剤の投与に伴う手足の冷感やしびれ、痛みなどの症状に牛車腎気丸や芍薬甘草湯、口腔粘膜炎や下痢に半夏瀉心湯、興奮状態を抑える抑肝散や抑肝散加陳皮半夏などが使用されます。

―がん悪液質症状にも漢方薬は有用性が期待できますか。

上園 がん悪液質の克服はがん患者さんのQOLを改善するための重要な課題です。がん悪液質は進行性がん患者さんの約8割に起きるのですが、食欲不振、体重減少、脂肪・筋肉組織の消耗を主徴として、予後、化学療法の反応性、患者さんのQOLに多大な影響を与えるだけでなく、がん死因の約20%を占めています。

漢方薬の中でがん悪液質の研究が最も進んでいるのが六君子湯です。六君子湯が末梢で産生される唯一の食欲促進ホルモンであるグレリンの分泌を促進させることで食欲を亢進することが明らかにされました。しかも、その研究成

果が消化器領域のトップジャーナルに掲載されたことはまさに漢方におけるエポックメイキングでした¹⁾。実のところ私はその報告を目にするまでは漢方薬にはまったく関心がありませんでした。薬理学者として“1成分1ターゲット”の考え方が基本にありましたので、多成分からなる漢方薬がいろいろなターゲットに同時に効くなどということはまったく考えていなかったのです。

―六君子湯にはがん悪液質にどのような効果がありますか。

上園 がん悪液質モデルを用いて六君子湯の効果を検討したところ、六君子湯による食欲低下の改善効果と体重低下の抑制効果を確認しました。さらにわれわれは、CellKey™システムという薬物処置による細胞内シグナルの変化を電気抵抗値(impedance)として捉える、簡便で高感度のアッセイ方法を用いて検討したところ、六君子湯はグレリンの分泌増強だけでなくグレリン受容体活性を増強し、さらにグレリン受容体分解酵素を抑制することを明らかにしました。しかも、六君子湯の8つの構成生薬のうちの5つが協働して作用していることを見出しました²⁻³⁾。

抗がん剤による治療において予定のプロトコルから脱落した患者さんよりも治療計画を完遂できた患者さんの方が生存率は高いことは言うまでもなく明かです。六君子湯を含め漢方薬によって抗がん治療を完遂できる可能性があることから、漢方薬を使用することの意義は非常に大きいと思います。

III がん悪液質症状に対する 人参養栄湯の可能性

―がん悪液質への介入には補剤も有用と思います。

上園 がん患者さんの全身倦怠感や食欲不振などの症状改善を目的に従来から補剤が使われ、その効果に関する報告も数多くあります。中でも人参養栄湯は12種類の生薬で構成されている漢方薬で、効能・効果が「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」であり、食欲不振の改善に加えて全身倦怠感、貧血の改善など六君子湯にはない効果を有している代表的な補剤です。しかも、構成生薬を見ると興味深いことに抗炎症作用を有する生薬として当帰、人参、桂皮、遠志、陳皮、甘草、五味子と多く配合されていることからがん悪液質に対する有用性が期待されます。

そこでわれわれは、人参養栄湯のがん悪液質に対する可能性を検討し、その結果を2019年12月にベルリンで開催された第12回国際悪液質学会で紹介しました⁴⁾。

図1 | がん対策加速化プラン(2015年12月)

- ① 予防 ～がんになる患者を減らす～
- ② 治療・研究 ～がん死亡者を減らす～
- ③ 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。

厚生労働省 がん対策加速化プラン(平成27年12月)より作図

海外でも注目されつつある人參養栄湯の新たな可能性～がん支持療法における人參養栄湯の位置づけと役割～

図2 | 人參養栄湯の食欲増進因子の受容体に及ぼす影響

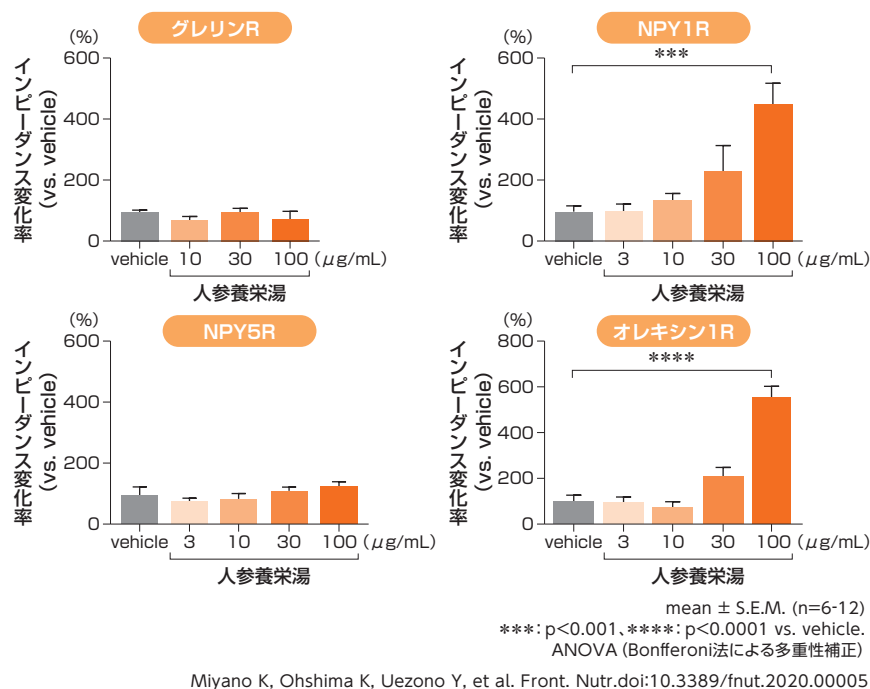


図3 | 人參養栄湯のNPY1受容体に対する作用

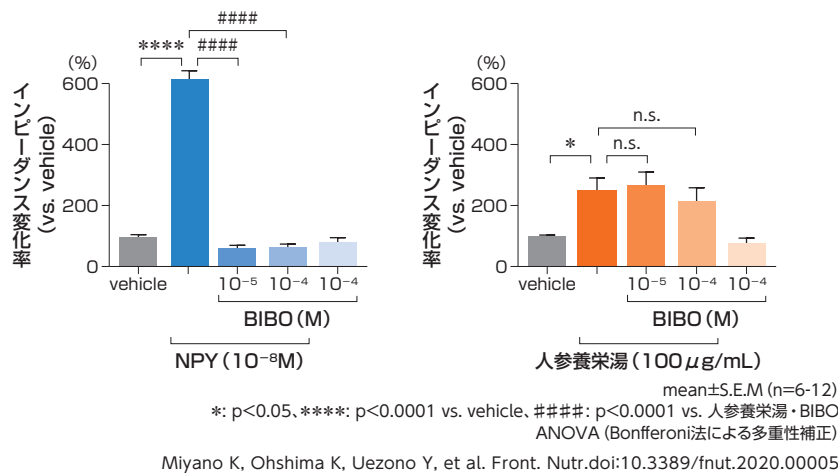
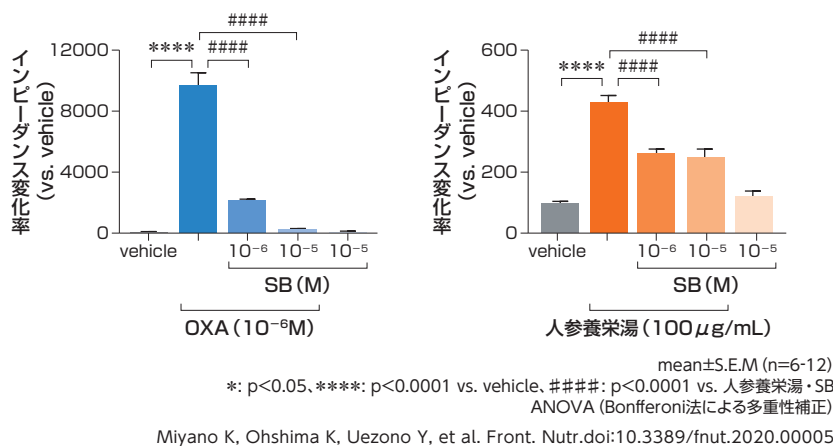


図4 | 人參養栄湯のオレキシン1受容体に対する作用



一人參養栄湯の検討結果のご紹介をお願いします。

上園 われわれがまず注目したのは、人參養栄湯が食欲に及ぼす効果です。がん悪液質の患者さんの介入でまず考える必要があるのは“食べられるようになる”ことです。そこで、食欲増進因子であるneuropeptide-Y(NPY)1受容体、NPY5受容体、オレキシン1受容体およびグレリン受容体を発現した培養細胞を用いて検討しました。それぞれの活性は、G蛋白質共役受容体の活性化による細胞内インピーダンスの変化(ΔZ)を先ほどご紹介したCellKey™ システムを用いて測定しました。

人參養栄湯はグレリン受容体およびNPY5受容体を発現した細胞では ΔZ は増加せず、これらの細胞に人參養栄湯は作用しなかったのですが、NPY1受容体とオレキシン1受容体に作用することがわかりました(図2)。さらに、その作用がアンタゴニストで抑えられないと受容体を介した作用とは言えないことから、選択的NPY1受容体阻害薬のBIBO3340を投与したところ、NPYによる ΔZ の増加は抑制されず、NPY1受容体を介した作用は確認できませんでした(図3)。

一方、人參養栄湯はオレキシン1受容体にも作用していますが(図2)、オレキシン1受容体発現細胞では選択的オレキシン1受容体阻害薬であるSB674042を投与したところ、人參養栄湯による ΔZ の増加は抑制されたことから、オレキシン1受容体を介して作用していることが明らかとなりました(図4)。

一人參養栄湯のどの生薬が作用しているのですか。

上園 人參養栄湯の構成生薬から1種類ずつを除いた11種類の生薬で構成された処方では検討したところ、陳皮を除いた場合にのみオレキシン1受容体に

対する活性化作用は反応が低下することがわかりました(図5)。次に、生薬だけで活性が上昇するかを検討したところ陳皮だけが活性を上昇させましたが(図6左)、選択的オレキシン1受容体阻害薬のSB674042の投与によって活性は消失しました(図6右)。この結果から、陳皮が中枢神経系のオレキシン1受容体発現ニューロン活性化を介して食欲を増進する可能性が確認されました。

Ⅰ 人參養栄湯はがん支持療法として有用ですか。

上園 今までの検討から、人參養栄湯の食欲増進効果は陳皮がオレキシン1受容体を介している可能性が示唆されました。一方で、POMC受容体、MC4受容体を刺激することで食欲は低下しますが、人參養栄湯の効果についてはまだ検討していません(図7：次頁参照)。第12回国際悪液質学会で発表した際の質疑応答でいくつも質問を受けましたので、ひょっとしたら今後世界的に注目されるかもしれません。

また、人參養栄湯には貧血・骨髄抑制、抑うつや寝汗の改善などいろいろな作用があり、さらに抗炎症作用を有する生薬が多く配合されていることから、がん支持療法において広く使用できる漢方薬だと思います。

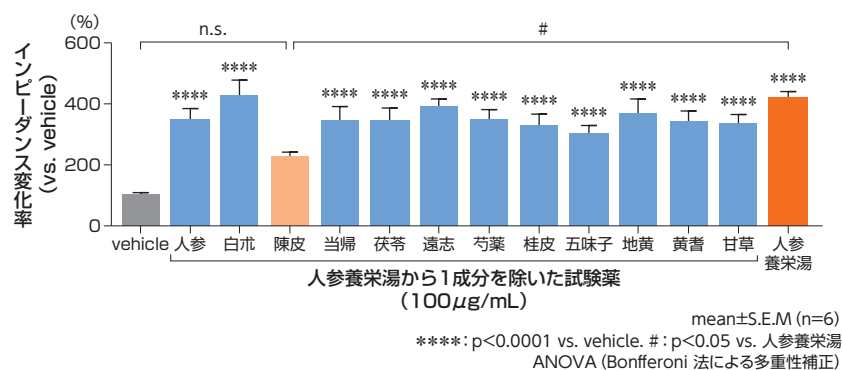


IV フレイル漢方薬理研究会・世話人として

Ⅰ フレイル漢方薬理研究会世話人としてのコメントをお願いします。

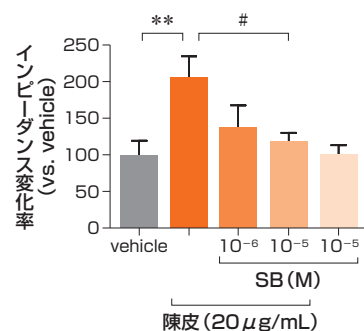
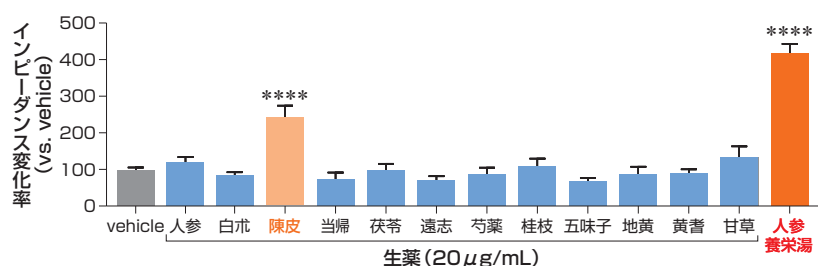
上園 漢方薬の今後の活用が期待される領域として、がん支持療法と高齢者のフレイルがあり、人參養栄湯が注目されています。フレイル漢方薬理研究会では、これらの領域に対する人參養

図5 | 人參養栄湯から1成分を除いた試験薬のオレキシン1受容体への作用



Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr. doi:10.3389/fnut.2020.00005

図6 | オレキシン1受容体に対する陳皮の作用



mean±S.E.M
** : p<0.001, **** : p<0.0001 vs. vehicle
: p<0.05 vs. 陳皮

Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al. Front. Nutr. doi:10.3389/fnut.2020.00005

図7 | 人參養榮湯の作用メカニズム

食欲

MC4R
POMC

Inhibition?
人參養榮湯

室傍核

NPY/AgRP neuron
POMC/CART neuron

弓状核

オレキシン1R
グレルンR

人參養榮湯 ○
人參養榮湯 ×

NPY1R
NPY5R

グレルンR

NPY1R
NPY5R

オレキシン1R

人參養榮湯中の陳皮は
オレキシン1受容体
シグナルを増強する

POMC

MC4R

人參養榮湯による
シグナル減弱効果?

視床下部

上園 保仁 先生 ご提供

フレイル漢方薬理研究会は、基礎と臨床のそれぞれの専門家が参画されています。そして代表世話人の乾明夫先生が全体を見渡しながらかんごけんをコントロールしてくださっていますので、実際に世話人の一人として参画させていただきながら、研究会の成果に期待しています。本研究会が人参養栄湯のフレイル病態への応用という大きなテーマに対し、今後も継続しながらさらに深化させていくことが、これからの医療に大きく貢献するものと思い、私も是非その一翼を担ってまいりたい

もう一つ大事なことは、臨床の専門家による評価です。たとえ基礎研究で成果が得られても、それが臨床につなが

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

Portrait of Professor Toshiyuki Tanaka, a middle-aged man with grey hair and glasses, wearing a dark suit, white shirt, and patterned tie, smiling.

乾 明夫 先生

陳皮を主体とする人參養榮湯成分は、オレキシンを介して食欲を促進するとともに、行動の活性化やアパシーの改善などにも関わっているのであろうか。オレキシンには1と2の二つの受容体が存在し、オレキシン2受容体はサーチュインによる健康長寿に深く関わると報告され、人參養榮湯による影響の検討が待たれるところである。

第71回日本東洋医学会学術総会スポンサードセミナー
第27回 東洋医学シンポジウム

漢方エクス製剤の 上手な使い方

－困ったときの この一手－

日時

2020年 **6月13日(土)**
9:00～11:00

会場

仙台国際センター 第3会場「萩」

オーガナイザー

木村 容子 先生

東京女子医科大学 附属東洋医学研究所

シンポジスト

手嶋 咲子 先生

至誠会 梅田病院 産婦人科

白井 明子 先生

金沢大学附属病院 漢方医学科／小森耳鼻咽喉科医院

仲田 幸世 先生

武南病院附属クリニック 整形外科

網谷 真理恵 先生

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 地域医療学分野

戸成 智子 先生

第一東和会病院 循環器内科

麻生 悠子 先生

東京女子医科大学 附属東洋医学研究所

共催

第71回日本東洋医学会学術総会／クラシエ 薬品株式会社

浮腫を併発した不妊女性に対する 柴苓湯の臨床効果

浜松医科大学医学部附属病院 産婦人科（静岡県） 中山 毅

月経不順や排卵障害を有する不妊女性患者に対して、浮腫を指標として柴苓湯を用いた。73%で浮腫は明らかに軽減し、月経周期の正常化を31%に、排卵周期の回復を43%に認め、さらに性腺刺激ホルモンのうち、LH/FSH比が有意に低下していた。特に多嚢胞性卵巣症候群を併発する患者の60%に排卵を確認でき、浮腫を指標とした柴苓湯の投与が有効ではないかと推察した。

Keywords 柴苓湯、浮腫、不妊症、月経不順、多嚢胞性卵巣症候群

緒言

柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方であり、往来寒熱、胸脇苦満といった柴胡剤の証と、口渴、浮腫などの水滯を呈する諸症に用いられる方剤である。後山の報告では、不妊女性患者の証は、肝気鬱結、瘀血さらに水滯を認めることが多いとされる¹⁾。水滯は風寒湿などの外的因子、気虚、瘀血または腎の異常により、水の停滯や偏在を来した状態である²⁾。不妊女性、ストレスから肝気鬱血を認めるほか、水滯の主たる症状である浮腫を認める場合も多いことから、不妊女性に対する柴苓湯の浮腫に対する効果の検討を行い、副次効果として月経不順、排卵障害に対する影響につき、性腺刺激ホルモン値、月経周期や排卵障害の変化を指標として検討した。

対象と方法

2005年4月から2018年3月までに、挙児希望を主訴として来院し、月経不順や排卵障害を有した女性不妊患者のうち、浮腫を認めた性成熟期女性を対象とした。浮腫は全身、局所の皮下脂肪に水分が貯留した臨床兆候とし、肝性、腎性、心性、薬剤性浮腫といった内科疾患に伴う浮腫でないことを問診で確認。浮腫の臨床症状を認め、漢方療法を希望された45例(表1)に対し、柴苓湯エキス細粒(クラシエ)8.1g/分2を4～12週間投与した。柴苓湯投与前、4週時における浮腫の自覚症状の変化を、井浦らが作成した浮腫スコア(0：なし、1：軽度、2：下腿のみ、3：下肢全体、4：全身)をもとに調査した。

さらに投与前後の性腺刺激ホルモン(LH、FSH、LH/

FSH比)値および月経周期、排卵の有無について調査を行った。性腺刺激ホルモン値は、月経周期3～5日の卵胞期初期に血液検査で確認し、基礎体温および経膈超音波検査にて月経周期および排卵の有無を確認。投与12週までに月経周期が38日以内になったもの、排卵を認めたものを、それぞれ月経周期回復、排卵確認とした。また柴苓湯を投与した5周期までの累積妊娠率を調査した。多嚢胞性卵巣症候群(polycystic ovarian syndrome: PCOS)と診断された13例について、月経周期の変化、排卵例の変化も別に検討を行った。

投与前と4週後の浮腫スコア値が減少した33例を浮腫改善群、スコア値が不変ないしは増加した12例を浮腫無効群と区分し、各群における年齢、BMI、PCOSの割合、冷

表1 患者背景

年齢(歳)	～20	1例
	21～30	8例
	31～40	34例
	41～	2例
	平均±SD	31.7±4.3
BMI	～17.9	1例
	18.0～24.9	39例
	25.0～	5例
	平均±SD	22.4±1.4
月経周期(日)	39～60	21例
	61～90	20例
	91～	4例
排卵	あり	8例
	なし	37例
冷え症	あり	26例
	なし	19例
PCOSの合併	あり	13例
	なし	32例

えの自覚症状の割合、投与前および投与4週後の性腺刺激ホルモン(LH、FSH、LH/FSH比)値、一般不妊治療による累積妊娠率について比較検討した。統計学的処理は、性腺刺激ホルモン値の推移ではpaired t-test、浮腫改善群と浮腫無効群の比較はMann-Whitney U-testおよびKruskal-Wallis testを用いた。

結 果

柴苓湯投与後33例(73.3%)で、浮腫スコアの低下を見た。柴苓湯投与前後の浮腫スコアは、それぞれ 2.5 ± 1.4 、投与4週後が 1.4 ± 1.2 であり、明らかに投与後のスコアが低値であった($p=0.008$)。性腺刺激ホルモン値については図1に示す通りであり、投与前、投与4週後のLH値(mIU/mL)が 8.1 ± 0.9 、 6.5 ± 1.6 、FSH値(mIU/mL)が 8.4 ± 1.1 、 8.0 ± 1.0 であり、有意な変化はなかったが、一方で、LH/FSH比はそれぞれ 1.0 ± 0.4 、 0.8 ± 0.1 であり、投与後に有意に低下していた($p=0.037$)。月経周期の変化は表2に示す通りで、14例(改善率31.1%)で月経周期が正常化していた。さらに排卵については、無排卵であった37例のうち16例(排卵率43.2%)が排卵周期となった(図2)。また柴苓湯投与後16例(35.6%)が一般不妊治療にて妊娠成立した。いずれも単胎妊娠であった。PCOSを併発した13例の検討では、月経周期の正常化を4例(30.1%)

図1 柴苓湯投与前後の性腺刺激ホルモン値の推移

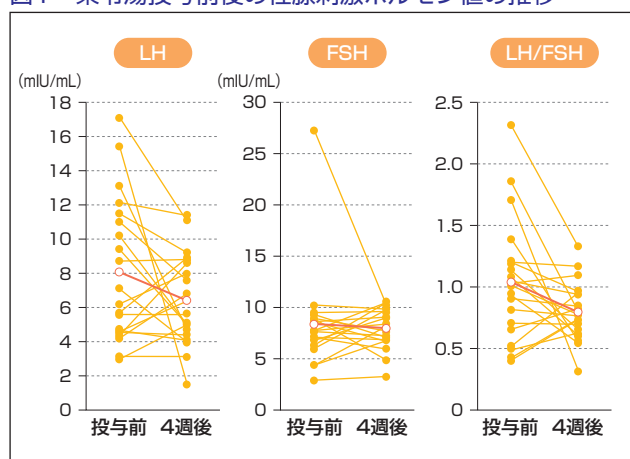


表2 柴苓湯内服後 月経周期の変化

		投与後(日周期)			
		91~	61~90	39~60	~38
投与前 (日周期)	91~	3	1		
	61~90		8	8	5
	39~60		5	7	9

で確認し、無排卵だった10例のうち6例(60.0%)で排卵をみるようになった(表3)。

浮腫改善群33例および浮腫無効群12例の比較は表4の通りであった。年齢において浮腫改善群が 32.0 ± 4.9 歳、浮腫無効群が 35.0 ± 3.7 歳であり、浮腫改善群が若年であった($p=0.031$)。その他、BMI、冷えの有無、PCOSの合併、投与前後のLH値、FSH値、LH/FSH比、累積妊娠率に明らかな差はなかった。

なお、柴苓湯に起因すると考えられる明らかな有害事象はみなかった。

考 察

柴苓湯は体力中等度の、胸脇苦満などの柴胡剤の証のほか、浮腫や尿量減少といった水滯による諸症を治す方剤で

図2 柴苓湯内服後 排卵の変化

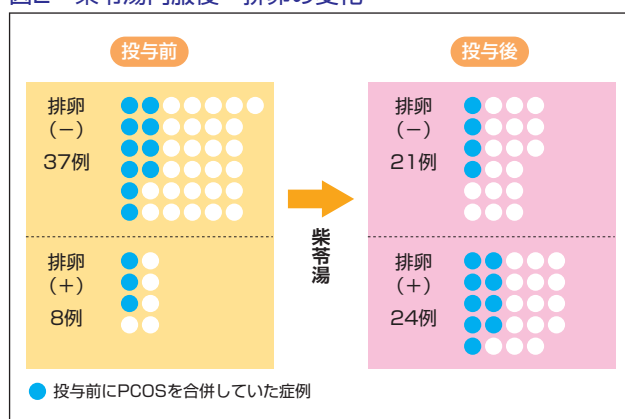


表3 PCOSを併発した13例の排卵の推移

	柴苓湯 投与前	柴苓湯 投与後
排卵(-)	10	4
排卵(+)	3	9

表4 浮腫改善群と浮腫無効群での比較

評価項目		浮腫改善群 33例	浮腫無効群 12例	p-value
年齢(歳)		32.0±4.9	35.0±3.7	p=0.031
BMI		22.4±3.2	22.6±2.2	N.S.
冷え(+)の合併		21例(63%)	5例(42%)	N.S.
PCOSの合併		11例(33%)	2例(17%)	N.S.
LH値 (mIU/mL)	投与前	8.6±3.3	9.9±3.5	N.S.
	投与後	7.5±2.5	8.1±3.7	N.S.
FSH値 (mIU/mL)	投与前	7.2±1.9	7.7±2.9	N.S.
	投与後	7.6±2.2	7.7±2.9	N.S.
LH/FSH比	投与前	1.2±0.5	1.3±0.5	N.S.
	投与後	1.0±0.5	1.1±0.5	N.S.
妊娠例		13例(39%)	3例(25%)	N.S.

ある。効能・効果として水瀉性下痢、急性胃腸炎、暑気あたりや浮腫が挙げられ、臨床的にはネフローゼ症候群³⁾、慢性肝炎で軽度の浮腫を認める状態⁴⁾、ウイルス性の急性胃腸炎⁵⁾、滲出性中耳炎⁶⁾、ステロイドホルモンとの併用（減量や副作用の緩和）⁷⁻⁸⁾など多岐に渡る。産婦人科領域では、不育症⁹⁾や妊娠浮腫¹⁰⁾といった周産期に用いられるほか、月経不順や排卵障害、さらにはPCOSに対する臨床報告もみられる¹¹⁻¹²⁾。in vitroの検討により、柴苓湯にアロマトーゼ阻害作用があるといった研究報告¹³⁾もあり、卵巣機能不全に対する効果も期待される。女性不妊患者は水滯や肝気鬱血を呈することが多く、柴苓湯を投与する局面がしばしばあったことから、今回柴苓湯の浮腫への臨床効果をもとに、月経不順や排卵障害、PCOSに対する副次効果につき後方視的検討を試みた。

73%の不妊女性患者で、柴苓湯内服後の浮腫スコアの推移から、明らかに浮腫が軽減していた。今回検討の対象となった症例はいずれも月経不順を有する女性不妊患者であるが、浮腫の改善に伴い31%の患者で月経周期が38日以内と正常周期に回復し、無排卵を認めた37例のうち16例(43%)の患者で排卵周期を確認できた。性腺刺激ホルモン値では、明らかにLH/FSH比が低下していた。そこで、PCOSを併発した13例につき月経周期の改善率、排卵率を検討したところ、それぞれ30%、60%であり、特に排卵周期に回復した症例を多く確認できた。それゆえ臨床症状として浮腫を認め、さらに無排卵を伴うPCOSを認める女性不妊患者に対して、柴苓湯が有効な選択肢となり得るのではないかと注目している。

さらに柴苓湯による浮腫の改善例と無効例について比較も行った。年齢因子においてのみ、浮腫改善例が有意に多かったことより、若年の不妊女性ほど浮腫の改善が見込まれるのかもしれない。一方でBMIや冷えの合併、PCOS合併、性腺刺激ホルモン、妊娠率については、両群に差はなかった。症状としての浮腫は柴苓湯の適応として投与のきっかけになるが、不妊女性の卵巣機能の改善に浮腫の推移は必ずしも相関しないのではないかと考えている。また自覚症状としての冷えやPCOSの合併例は、浮腫が改善している例が比較的多い印象であった。柴苓湯は水滯と肝気鬱血を治す方剤である。浮腫を認める冷え患者には当帰芍薬散を用いるが、ストレスから自律神経の不調を来し、冷えを感じている場合には、浮腫を指標に柴苓湯を考慮するという鑑別法の存在が示唆された。

【参考文献】

- 1) 後山尚久: 不妊診療における漢方の役割. 産婦人科治療 83: 45-50, 2001
- 2) 寺澤捷年: 症例から学ぶ漢診療学. 医学書院, 第3版: 60-72, 2012
- 3) 千葉茂実 ほか: 微小変化型ネフローゼ症候群に対する柴苓湯の長期投与について. 漢方医学 17: 208-211, 1993
- 4) 佐々木大輔 ほか: 慢性肝炎に対するカネボウ柴苓湯エキス細粒の有用性の検討 封筒法比較試験による調査. Prog. Med. 9: 2923-2937, 1989
- 5) 橋本 浩: 小児のウイルス性胃腸炎に伴う嘔吐に対する五苓散及び柴苓湯注射投与の比較検討. 漢方医学 25: 73-75, 2001
- 6) 田中久夫: 滲出性中耳炎に対する柴苓湯の有効性. Prog. Med. 16: 907-909, 1996
- 7) 松田彰史 ほか: 自己免疫性肝炎に対する柴苓湯 (TJ-114) の治療効果について ステロイドの減量と副作用の軽減. 診断と治療 81: 911-915, 1993
- 8) Fukunishi Shinya, et al.: 自己免疫性肝炎の高齢女性における柴苓湯の併用療法による副腎皮質ステロイドの退薬 (Co-Administration of Saireito Enabled the Withdrawal of Corticosteroids in an Elderly Woman with Autoimmune Hepatitis. Intern. Med. 55: 43-47, 2016
- 9) 吉田壮一: NK細胞活性高値不妊症患者への柴苓湯の有効性の検討. phil漢方 70: 20-21, 2018
- 10) 善方裕美: 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. phil漢方 76: 22-24, 2019
- 11) Sakai Atsushi, et al.: 多嚢胞性卵巣症候群の柴苓湯による排卵誘発. Endocr. J. 46: 217-220, 1999
- 12) 中山 毅: クロミフェン無効な多嚢胞性卵巣症候群に対し、柴苓湯の併用療法が奏効した6症例の検討. 日東医誌 66: 83-88, 2015
- 13) 道原成和 ほか: 柴苓湯の多嚢胞性卵巣症候群に対する作用機序の検討. phil漢方 36: 26-28, 2011

食欲不振・アパシー症状に対して 人參養栄湯が奏効した3症例

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 講師(大阪府) 田上 真次

アパシーを呈する認知症患者や高齢者は食欲不振を伴うことが多く、長引くと体重減少をきたし、さらには血虚の状態に至ると考えられる。このような症例に人參養栄湯を投与したところ奏効した3症例を経験した。本稿では、3症例について報告するとともに、BPSD陽性症状に対する抑肝散(抑肝散加陳皮半夏)の適応と、BPSD陰性症状に対する人參養栄湯の適応を対比して考察する。

Keywords アパシー、人參養栄湯、認知症、BPSD

緒言

総人口に占める高齢者の割合や認知症患者数が年々増加の一途をたどり、それに伴って高齢者の精神症状や認知症の行動・心理症状(BPSD)への対応を迫られる場面が増えている。興奮や攻撃性、イライラ感、幻覚・妄想などの陽性症状に対しては、抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が用いられることが増えつつある。また、アルツハイマー型認知症の場合はメマンチン塩酸塩も選択される。メマンチン塩酸塩や抑肝散(加陳皮半夏)の効果が乏しい場合は抗精神病薬の導入が図られる。しかし実際のところ、BPSDでより頻度が高いのは、意欲や食欲の低下、アパシー(無為・無関心)などのいわゆる陰性症状の方である¹⁾。それらの症状に対してコリンエステラーゼ阻害剤の有効性が認められているが^{2, 3)}、その効果が乏しい場合も少なくない。やむを得ずスルピリドや抗うつ薬が導入されることもしばしばあるが、身体・認知機能が低下した高齢者や認知症患者においては、パーキンソニズムや眠気、ふらつき、吐き気といった副作用の方が問題となり、対応に苦慮することが多い。

今回、人參養栄湯が高齢者・認知症患者のアパシーや食欲低下に有効であった3症例を経験したのでここに報告する。併せてBPSD陽性症状に対する抑肝散(加陳皮半夏)の適応と、BPSD陰性症状に対する人參養栄湯の適応を対比して考察する。

症例 1

70歳女性、身長146cm、体重34.5kg

【主訴】 食欲がない、何もしたくない、眠りが続かない

【既往歴】 68歳時に右肺中葉部分切除(リンパ管筋腫症)

【現病歴】 元々少食で入眠困難あり、睡眠導入剤を内服していた。2年前に右肺中葉部分切除術後、食欲がさらに低下し中途覚醒を頻回にするようになった。前医よりスルピリド50mg(朝食後)、トラゾドン塩酸塩50mg、クアゼパム20mg、プロチゾラム0.25mg(眠前)の処方を受け内服していた。それにも関わらず総睡眠時間は～4時間で日中ふらつきがあり、常に身体がだるく日中ほとんど臥床して過ごす日々が続いた。何もする気になれず、食欲もないため、これらの症状改善目的で初診となった。

【漢方医学的所見】 体格は痩せ型。少し動いただけで息切れする。顔色が悪く皮膚は乾燥している。便秘気味で下剤を内服している。脈候はやや沈、細、洪、虚。舌候は淡紅で、裂紋あり、軽度の舌下静脈怒張を認める。腹候は腹力軟弱、胸脇苦満は目立たず、小腹不仁が目立つ。

【経過】 夫に付き添われて受診。意識は清明であったが意欲の低下が著しく、初診時のvitality index(10点満点中7点以下をアパシーとする)は4点(起床0、意思疎通0、食事1、排泄2、リハ・活動1)であった。憂うつ気分を強く訴えることはなかった。西洋薬はそのままクラシエ人參養栄湯エキス細粒(以下、人參養栄湯)3.75g/日の追加投与を開始した。4週間後、まずまず眠れていると睡眠状態の改善を認めた。投与8週間後、体調が良い、食欲が出てきた、さわやかであると述べ少しずつではあるが家事ができるようになった。投与12週間後にvitality indexは8点(起床2、意思疎通1、食事2、排泄2、リハ・活動1)に改善し(図1:次頁参照)、プロチゾラムを投与終了とした。単独で来院ができるようになり、数ヵ月後にはクアゼパム

を20mgから15mgに減じることができた。この状態が約1年以上続いたが、便秘が悪化したとの訴えがあり、人參養榮湯3.75g/日を調胃承氣湯5g/日に変薬したところ、2週間後に夫に付き添われて受診し、ほとんど食事が摂れず再び寝たきりの状態に戻ってしまったと訴えた。速やかに調胃承氣湯5g/日から人參養榮湯3.75g/日に戻したところ、4週間で変薬前の状態に回復した。以降、人參養榮湯3.75g/日を継続し、体重を維持することが可能であった。

症例 2

68歳女性、身長158cm、体重46.0kg

【主 訴】 物忘れ、元気がない、ほとんど話をしない

【既往歴】 68歳時に大腸腺腫内癌

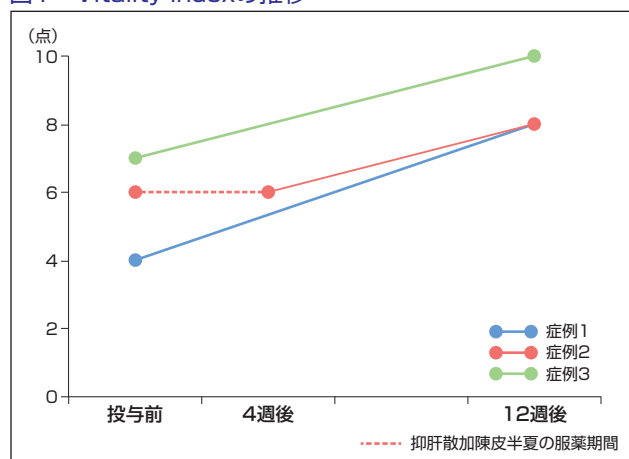
【家族歴】 65歳で他界した実父が認知症(詳細不詳)

【現病歴】 元々は活発な性格であった。若い頃から60歳まで、保育士として就労していた。67歳頃より家族が物忘れに気づくようになった。習い事をしていたが、意欲がなくなり閉居がちとなった。某病院認知症疾患センターで検査を受けた結果、アルツハイマー型認知症と診断された。ガランタミン臭化水素酸塩が投与され、16mg/日の内服を約1年間続けているが、物忘れが徐々に進行し、かつ意欲が乏しい状態が続くため紹介受診となった。

【漢方医学的所見】 体格は痩せ型。倦怠感は目立たない。顔色がやや悪く皮膚は乾燥している。便通は1行/日。脈候はやや浮、細、虚。舌候は淡紅で、舌下静脈怒張は目立たない。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は認めないが、小腹不仁が軽度あり。

【経 過】 夫に付き添われて受診。初診時MMSEは22点

図1 Vitality indexの推移



(時に関する見当識-2, 場所に関する見当識-2, シリアル7課題-1, 遅延再生-3)、意欲と食欲の低下があり、料理をする気になれない。vitality indexは6点(起床2, 意思疎通0, 食事1, 排泄2, リハ・活動1)であった。憂うつ気分を強く訴えることはなかったが、夕方になると訳もなくそわそわする、不安感を訴えるといった状態がここ1~2ヵ月続いているとのことであった。パーキンソニズムや幻視、認知機能の日内変動やレム睡眠行動異常を疑う所見は認められなかった。まず焦燥感と不安感の改善を目的として、クラシエ抑肝散加陳皮半夏エキス細粒(以下、抑肝散加陳皮半夏)7.5g/日(分2)を追加した。ガランタミン臭化水素酸塩16mg/日はそのまま続行した。4週間後、夕方のそわそわ感や不安感の訴えが消失したが、意欲と食欲低下は不変でvitality indexは6点のままであった。そこで抑肝散加陳皮半夏を人參養榮湯7.5g/日(分2)に変更した。投与4週間後、生活上特に変化は認めなかったが投与8週間後には食欲が少し出るようになり、料理も夫のサポートを受けて再開することができるようになった。vitality indexは8点(起床2, 意思疎通1, 食事2, 排泄2, リハ・活動1)に改善した(図1)。なお、受診から半年後および1年後のMMSEは各々19点、21点で、これらに改善は認めなかった。

症例 3

78歳女性、身長150cm、体重58.0kg

【主 訴】 食欲がない、元気がでない

【既往歴】 肝機能障害

【家族歴】 特記すべきことなし

【現病歴】 結婚後、30歳代半ばまで教師をしていた。退職後も自治会の役などを積極的にこなしていた。76歳頃より物忘れが目立つようになり、某病院を受診し、アルツハイマー型認知症と診断された。78歳時に転居に伴い紹介受診となった。ドネペジル塩酸塩5mg、抑肝散7.5g/日(分3)、クエチアピン75mg(分3)を内服していた。初診時、MMSEは19点(時に関する見当識-3, 場所に関する見当識-3, 3段階命令-1, ダブルペンダゴン-1, 遅延再生-3)であった。デイサービスに週5回元気に通い、特に問題行動もなかったため、クエチアピンは漸減中止とした。次いで抑肝散も終了し、1年以上安定した時期が続いていた。ところがある年の9月、特に誘因なく急に食欲がない、元

気がでないと訴えデイサービスにも通えない日が続いた。体重は2ヵ月で12kg減少、近医で上部内視鏡検査を受けるが異常なく、他に悪性腫瘍や自己免疫疾患など内科疾患は認められなかった。

【漢方医学的所見】 体格はやや小太りから痩せ型に変化。顔色がやや悪い。便通は1行/日。脈候はやや沈、細、虚。舌候は淡紅で、軽度歯痕あり。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満はなく、小腹不仁が軽度あり。

【経過】 vitality indexは元々10点満点であったが、7点(起床2, 意思疎通1, 食事1, 排泄2, リハ・活動1)に低下した。食欲と意欲低下の改善を図るため、人參養榮湯7.5g/日(分2)を追加したところ、4週間後には食事が摂れるようになり体重が2kg増加した。投与12週間後にはデイサービスを休むこともなくなり、体重は悪化時より合計6kg回復した。vitality indexも10点に回復し(図1)、人參養榮湯の投与を終了した。なお、MMSEは初診から3年後もほとんど変化なく経過した(ドネペジル塩酸塩は5mg/日のまま)。

考 察

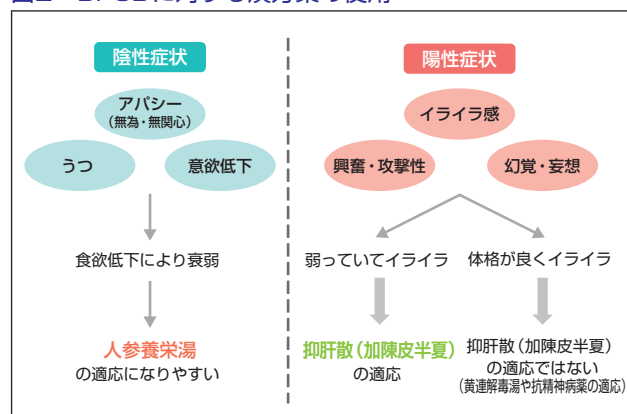
人參養榮湯を服用することでアパシーが改善し、vitality indexも2～4点上昇した3症例を経験した。いずれの症例も食欲低下や体重減少を伴っており、漢方医学的所見において気血両虚を来していた。人參養榮湯は『太平惠民和劑局方』が原典で、食欲不振や下痢、四肢倦怠など脾肺の気虚に不眠や健忘などの心血虚、もしくは気血両虚してさらに虚寒証を表す者に頻用される。アパシーを呈する認知症患者や高齢者は食欲低下を伴うことが多く、その状態が続くと体重が減少し、血虚も進むと考えられ、人參養榮湯はまさにこのような症例に適応があると思われる。

抑肝散(加陳皮半夏)は気血両虚がベースにあり、肝気鬱結を呈するものの鎮静に用いられる方剤である。よって本来は虚証の症例に適応があるが、臨床の現場では体力が充実した認知症患者のBPSD陽性症状に対してもしばしば使用されている。このため、抑肝散(加陳皮半夏)が効果不十分とされるケースも少なくないと推察する。一方で、人參養榮湯はBPSD陰性症状に対する効果が期待されるため、そもそも対象となる患者が食欲低下により衰弱している場合が多く、全く無効とされるケースがより少ないかもしれない(図2)。もちろん、両者とも甘草を含む方剤である

ため、使用にあたっては浮腫、低カリウム血症、高血圧などの偽アルドステロン症には十分注意を払う必要がある。

最近、国内3施設で20例の認知症患者(アルツハイマー型認知症19例、混合型認知症1例)に対して、12週間にわたって人參養榮湯6～9g/日を投与したところ、vitality indexおよびMMSEが有意に改善したという報告がされた⁴⁾。また、構成生薬の遠志には抗うつ作用⁵⁾が報告されているほか、人參養榮湯がモデルマウスにおけるアパシー様症状を改善することも報告されている⁶⁾。抑肝散(加陳皮半夏)がBPSD陽性症状に対して広く使用されるに至った経緯には、症例報告やメタ解析などの積み重ねに依るところが多い。向後、BPSD陰性症状に対する人參養榮湯の認知度もより一層上がることを期待する。

図2 BPSDに対する漢方薬の使用



【参考文献】

- 1) Michael S, et al.: The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*. 46: 130-135, 1996
- 2) Serge G, et al.: Efficacy of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*. 14: 389-404, 2002
- 3) Patricia A, et al.: Treating Apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 17: 91-99, 2004
- 4) Ohsawa M, et al.: A possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. *Journal of Alzheimer's Disease Reports* 1: 229-235, 2017
- 5) Yuan Hu, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from *Polygala tenuifolia* Willd. *J Pharmacy Pharmacol* 63: 869-874, 2011
- 6) 山田ひろ ほか: 人參養榮湯はドパミン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果作り行動を改善する。 *薬理と治療* 46: 207-216, 2018

女性の肌トラブルに対する人參養榮湯の効果

中村皮ふ科クリニック(新潟県) 中村 元一

女性にとって肌のトラブルのなかでも乾燥は年齢と関係のない悩みである。皮膚の乾燥は表皮角層における水分保持機能の低下が要因としてあげられるが、疲労倦怠やストレスによっても悪化することが知られている。そのため、肌状態だけでなく、全身状態を含めた管理が重要である。そこで、疲労倦怠感や食欲不振を伴い、肌の乾燥感を訴えた30代以降の女性患者を対象に、気血双補剤の人參養榮湯を4週間投与したところ、有効 40.4%、やや有効 59.6%と良好な成績が得られ、乾燥肌及び疲労倦怠感に改善が認められた。人參養榮湯は乾燥肌及びその背景にある気虚症状の改善に有用であることが示唆された。

Keywords 人參養榮湯、乾燥肌、疲労倦怠感

緒言

加齢、ストレス、ライフスタイルの変化、ホルモンバランスの乱れにより、肌のトラブルを自覚する女性が多い。女性にとって乾燥、肌荒れ、しわ、シミなどの肌のトラブルは、QOL (quality of life) を低下させる要因の一つとなる。その中でも乾燥は年齢と関係のない悩みである。20～50代の女性を対象に肌の悩みに関するアンケートを実施したところ、すべての年齢層で乾燥が5位以内にランクインしたとの報告がある¹⁾。皮膚の乾燥の原因は表皮角層における水分保持機能の低下が一つの要因としてあげられ、対処法としては保湿剤の塗布や生活指導によるスキンケアが実施されている²⁾。肌状態は疲労倦怠やストレスによっても悪化することが知られており³⁻⁴⁾、全身状態を含めた管理が重要である。

東洋医学では、肌状態を皮膚表面の局所でとらえるのではなく、東洋医学的概念である気血水や五臓を用いて全身からとらえる。漢方薬は肌状態及びその背景にある全身状態の悪化の抑制効果が期待できる。

そこで今回、疲労倦怠感や食欲低下を伴い、肌の乾燥感を訴えた30代以降の女性患者に漢方薬である人參養榮湯を投与し、改善が認められたので報告する。

対象および方法

当院を受診し、疲労倦怠感や食欲低下を伴い、肌の乾燥感を訴えた30代以降の女性患者で、人參養榮湯投与に同意を得られた57例を対象とした。対象患者にクラシエ人參養榮湯エキス細粒1日7.5gを4週間投与し、以下の項目

を調査した。保湿剤、外用剤や他の漢方製剤を使用している患者は除外した。

調査項目

(1) 乾燥の程度

表に示す4段階で投与前および投与後に評価した。

(2) 患者アンケート

乾燥感、粉ふき、ひりひり感、赤み、潤い、化粧のり、明るさ、すべすべ感、肌弾力、疲労倦怠感、食欲低下に関して、5段階「0：全くない(良い)」、「1：あまりない(やや良い)」、「2：どちらともいえない」、「3：ややある(やや悪い)」、「4：とてもある(とても悪い)」で投与前および投与後に評価した。

(3) 患者満足度

患者へ聞き取りを行い、「十分満足」、「満足」、「やや不満」、「不満」の4段階で投与後に評価した。

(4) 有効性

これらの結果を総合的に判断し、「有効」、「やや有効」、「無効」、「判定不能」の4段階で投与後に評価した。

統計学的検討はwilcoxon signed rank testを用い、 $p < 0.05$ をもって有意と判定した。

表 乾燥の程度

乾燥の程度	症 状
なし	皮膚乾燥は認められない
軽度	わずかに乾燥し、鱗屑が付着している
中等度	明らかに乾燥し、やや大型の鱗屑が付着している
高度	高度に乾燥し、大型の鱗屑が付着している

結 果

(1) 患者背景

対象患者の内訳は、年齢30～65歳(平均 45.5 ± 8.7 歳)、平均身長 159.0 ± 2.8 cm、体重 52.3 ± 4.8 kg、BMI 20.7 ± 2.2 であった。

(2) 乾燥の程度

人參養榮湯投与前では高度2例(3.5%)、中等度38例(66.7%)、軽度15例(26.3%)、なし2例(3.5%)であり、投与後は高度0例(0%)、中等度0例(0%)、軽度30例(52.6%)、なし27例(47.4%)と推移し、投与前と比較し投与後において有意な改善が認められた(図1)。

(3) 患者アンケート

アンケートが回収できた7例について検討したところ、乾燥感、ひりひり感、赤み、潤い、化粧のり、明るさ、すべすべ感、肌弾力で、投与前と比較し投与後において有意な改善が認められた(図2)。

(4) 患者満足度

十分満足47例(82.5%)、満足10例(17.5%)であった。

(5) 有効性

有効23例(40.4%)、やや有効34例(59.6%)であった。

図1 乾燥の程度

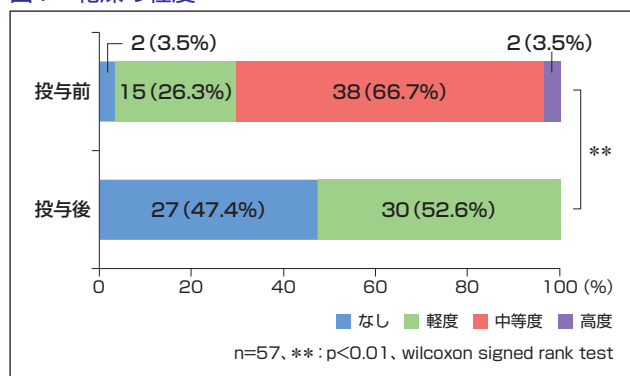
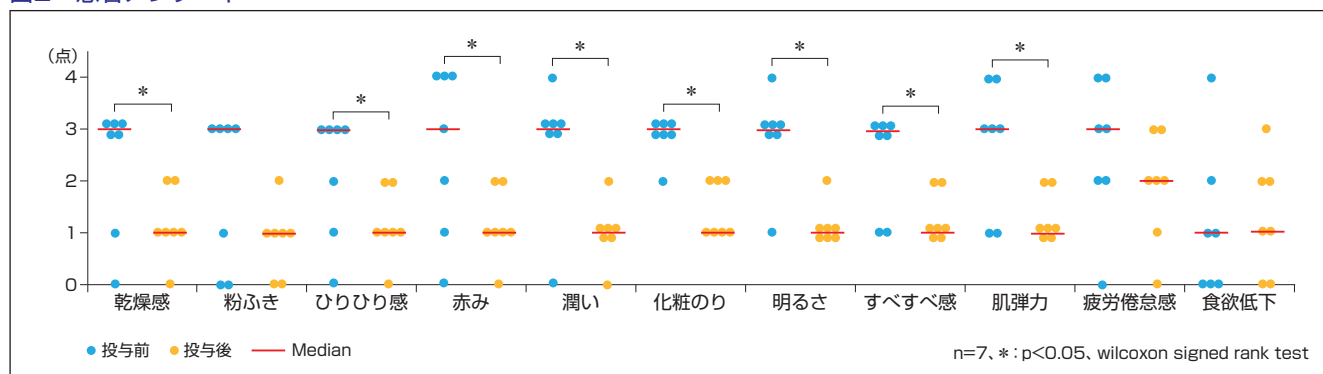


図2 患者アンケート



(6) 安全性

調査期間中、人參養榮湯が原因と考えられる副作用は認められなかった。

考 察

皮膚の最外層にある角層は皮膚を乾燥などから守るバリア機能と水分保持機能を担っており、角層が水分を保持することで、肌の潤い、ハリ、滑らかさ、柔らかさを維持している。通常、角層の水分量は10～20%であるが、水分量の減少とともに肌は乾燥し、10%より少なくなると角層のひび割れや肌荒れが生じ、さらに減少すると鱗屑や過剰な落屑を生じるようになる⁵⁾。漢方医学では、乾燥肌は血虚と考えられており、肌に与えられるべき栄養が不足している状態である。人參養榮湯は補血の基本処方である「四物湯」と補気の基本処方である「四君子湯」に黄耆・五味子・陳皮・遠志を加え、川芎を除いた12種類の生薬で構成されている。今回、疲労倦怠感や食欲低下を伴い、肌の乾燥感を訴えた30代以降の女性患者に気血双補剤である人參養榮湯を投与したところ、乾燥の程度と自覚症状が有意に改善した。人參養榮湯を皮膚科領域の乾燥肌の改善に使用した報告は少ないが、シェーグレン症候群の眼及び口腔の乾燥症状や口腔乾燥症に用いられた報告も散見される⁶⁻⁷⁾。人參養榮湯の構成に含まれる四物湯は乾燥性皮膚疾患の患者に対する角層の水分保持能の改善が報告されていることから⁸⁾、人參養榮湯にも同様の作用を持つことが推測され、乾燥肌の改善に関与した可能性が考えられる。乾燥肌の改善には、真皮に存在する毛細血管への血流量を高め、皮膚のターンオーバーを正常化させることが重要であるとされている。人參養榮湯は血管拡張・血液流動性亢進に働き、血液循環を改善する⁹⁾。配合生薬の中でい

えば、人参・当帰・芍薬・白朮・桂皮は血管拡張作用、人参・当帰・芍薬は血小板凝集抑制作用、人参・当帰は線溶活性化作用、人参は赤血球変形能亢進作用、当帰・桂皮は血液凝固抑制作用を併せ持つことから¹⁰⁾、皮膚のターンオーバーを改善し、乾燥肌の改善に関与したものと考えられる。

疲労倦怠やストレスによっても肌状態が悪化することは報告されており³⁻⁴⁾、全身状態を含めた管理が重要である。今回の対象患者は、乾燥肌に加え疲労倦怠感や食欲低下が認められ、漢方医学では気虚の症状であると考えられた。「気は血の帥、血は気の母」という概念があり、血虚の患者は気虚症状も認められることが多い。人参養栄湯には補気作用を持つ人参・白朮・黄耆・茯苓・甘草が含まれており、慢性疲労症候群をはじめとする消耗性疾患にも使用されている¹¹⁾。今回、人参養栄湯の投与による気虚症状の改善を期待したが、疲労倦怠感については改善傾向が認められ、食欲低下については有意差は認められなかった。乾燥肌の背景にあると推定される疲労倦怠感については改善傾向が認められたことにより、乾燥肌の改善に寄与したものと考えられる。今後はさらに症例数を増やし、検討を加えたい。

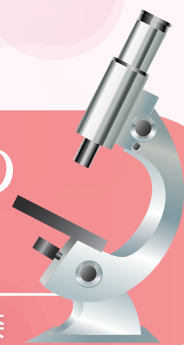
本検討より人参養栄湯は乾燥肌及びその背景にある気虚症状に対し、有用な薬剤であることが示唆された。

【参考文献】

- 1) 那波絹恵 ほか: 内外美容素材ーコメ由来グルコシセラミドー. FOOD STYLE 21. 20: 46-49, 2016
- 2) 鈴木 定: 加齢による皮膚の変化. 月刊 総合ケア 4: 28-33, 2004
- 3) 吉田康弘 ほか: ストレスによるセラミド減少とその対処. 香粧会誌 27: 178-185, 2003
- 4) 松川達士: オルニチン摂取による疲れ肌改善効果. FOOD STYLE 21. 17: 28-30, 2013
- 5) 前田憲寿: 皮膚と化学ー内と外の境界ー. 化学と教育 65: 84-85, 2017
- 6) 横張龍一 ほか: シェーグレン症候群の眼乾燥症状および口腔乾燥症状に対する人参養栄湯の臨床効果. 臨床医薬 9: 1959-1968, 1993
- 7) 大川周治 ほか: 口腔乾燥症に対する人参養栄湯の効果. Prog. Med. 21: 1037-1039, 2001
- 8) 高田任康 ほか: 地黄を主成分とする漢方製剤ー四物湯ーの乾燥性皮膚疾患に対する皮膚保湿能への影響. 皮膚 29: 774-782, 1987
- 9) 矢久保修嗣 ほか: 人参養栄湯の冷えに対する改善作用の検討. 漢方と最新治療 6: 385-390, 1997
- 10) 石黒京子 ほか: 医療における漢方・生薬学. 廣川書店, 第2版, 2004
- 11) 小川良一 ほか: Chronic fatigue syndrome患者における人参養栄湯の臨床効果について. 和漢医薬学雑誌 8: 414-415, 1991

柴苓湯による紫外線誘発皮膚炎症の抑制効果とリンパ管機能の関連

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、過剰な紫外線の曝露は細胞にダメージを与え、急性炎症を引き起こすことで、紅斑や浮腫形成といった不快症状を引き起こす。さらに、皮膚中では炎症の惹起によりマクロファージや好中球の浸潤が起こり、これに引き続くマトリックスメタロプロテアーゼやサイトカインの放出により、コラーゲンなどの細胞外マトリックスの分解が誘導され、皮膚障害の深刻化を招く。また、度重なる紫外線曝露による皮膚障害の蓄積はシワやシミといった光老化を誘導し、さらには皮膚癌のリスクを高めることが知られている。このため、単回の紫外線曝露による炎症の抑制および早期の収束による皮膚障害の軽減が短期および長期の両方の紫外線対策として重要となる。

リンパ管は不要になった水分や老廃物を排出することで皮膚の恒常性を保っている。皮膚においてリンパ管新生に伴い、炎症部位からのマクロファージのリンパ節への遊走が促進され、炎症の収束を早めることが報告されており¹⁾、リンパ管が炎症の収束において重要な役割を果たしていることが分かっている。また、紫外線照射モデルでは、リンパ管が拡張し、その回収機能が低下すること^{2, 3)}やリンパ管新生の関連因子VEGF-Cの受容体であるVEGFR-3を阻害することで浮腫の収束が遅延すること⁴⁾が報告されており、紫外線誘発皮膚炎症においてもリンパ管との関連が注目されている。

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り、小柴胡湯と五苓散の処方を含めた12の生薬から構成されている。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、臨床研究において、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⁵⁾。われわれは以前、ヘアレスマウスを用いて紫外線誘発性の皮膚炎症に対して保護効果を有する漢方薬の探索を行い、柴苓湯が紫外線照射により誘発される紅斑および経皮水分蒸散量の増加、真皮層の肥厚、コラーゲン量の減少を抑制することを明らかとした⁶⁾。

本稿では柴苓湯の作用機序としてリンパ管機能との関連に着目し、検討を行った。

試験方法と結果

【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-114）のヒト1日分相当量（1250mg/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照射前および照射72時間後まで24時間おきの皮膚組織を回収した。回収した皮膚組織について、免疫染色法によりマクロファージ、好中球およびリンパ管をそれぞれ同定し、好中球とマクロファージについては単位面積当たりの陽性細胞数を、リンパ管については単位面積当たりのリンパ管数および1本当たりの断面積を測定し、それぞれ評価を行った。また、ウェスタンブロット法によりVEGF-Cの発現量を測定した。

【結 果】

1. マクロファージおよび好中球の皮膚への浸潤に対する効果

まず、柴苓湯の紫外線誘発皮膚炎症に対する効果を検討するために、炎症性細胞である好中球およびマクロファージの皮膚への浸潤を検討した。**図1（次頁参照）**に示すように、好中球についてはUVB照射48時間後から、マクロファージについてはUVB照射24時間後から72時間後にかけての有意な浸潤増加が認められた。これに対して、柴苓湯群ではUVB照射24時間後に有意な好中球の浸潤抑制が認められ、UVB照射48時間後については浸潤の抑制傾向が見られた。また、マクロファージについても、柴苓湯投与によりUVB照射24時間後に浸潤抑制傾向が見られ、UVB照射48、72時間後には有意な浸潤抑制が認められた。

2. リンパ管構造およびVEGF-C発現量に対する効果

続いて、柴苓湯のリンパ管構造に対する効果を検討するために、組織切片を用いて、リンパ管内皮細胞マーカーpodoplaninを染色した。**図2（次頁参照）**に示すように、UVB照射48時間後において、control群に対するリンパ管面積の有意な拡大が認められた。一方、単位面積当たりのリンパ管数においては、UVB照射24時間から72時間後に

かけて有意な減少が認められた。これに対して、柴苓湯はリンパ管面積の拡大には影響を及ぼさなかったが、UVB照射24時間後において有意なリンパ管数の増加が認められた。

また、図3に示すように、VEGF-Cの発現量はUVB照射24、48時間後においてはcontrol群に対する増減が認められなかったが、照射72時間後に有意な減少を示した。これに対して、柴苓湯群ではUVB照射24時間および48時

図1 柴苓湯の好中球・マクロファージの浸潤に対する効果

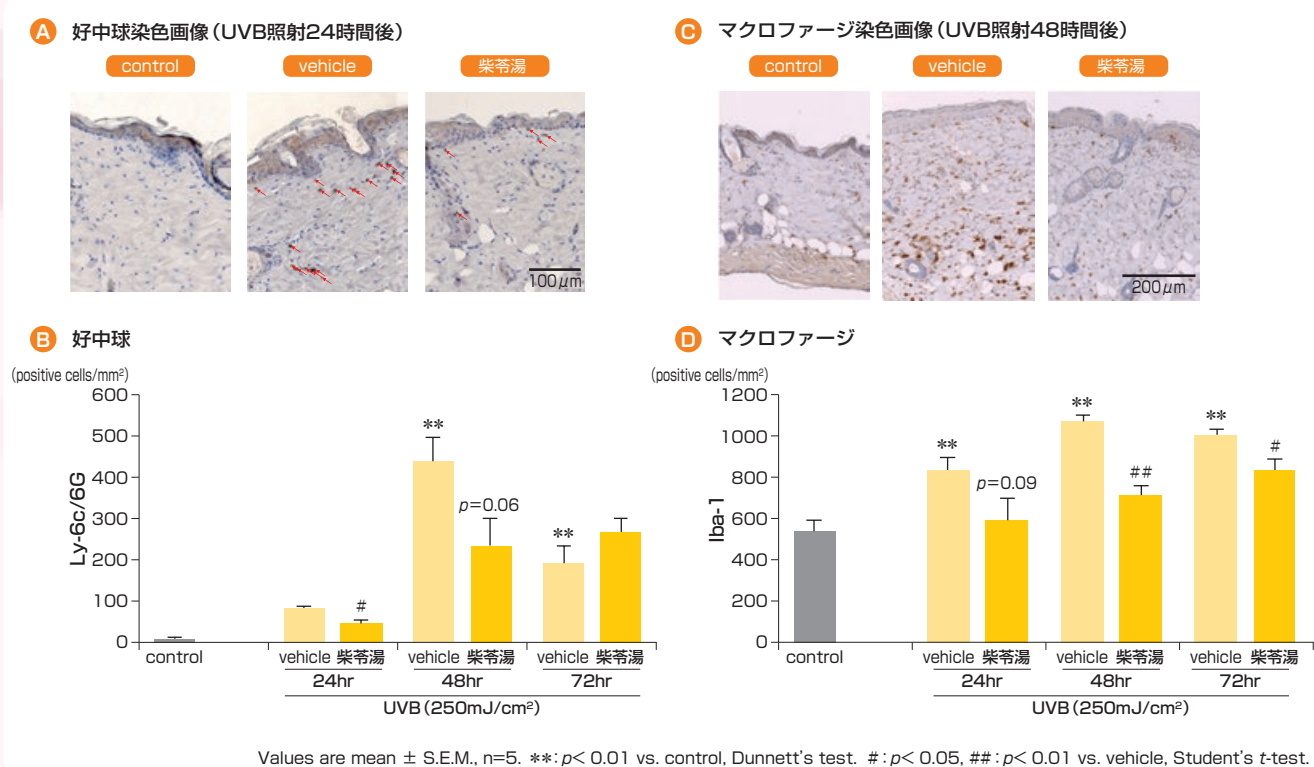
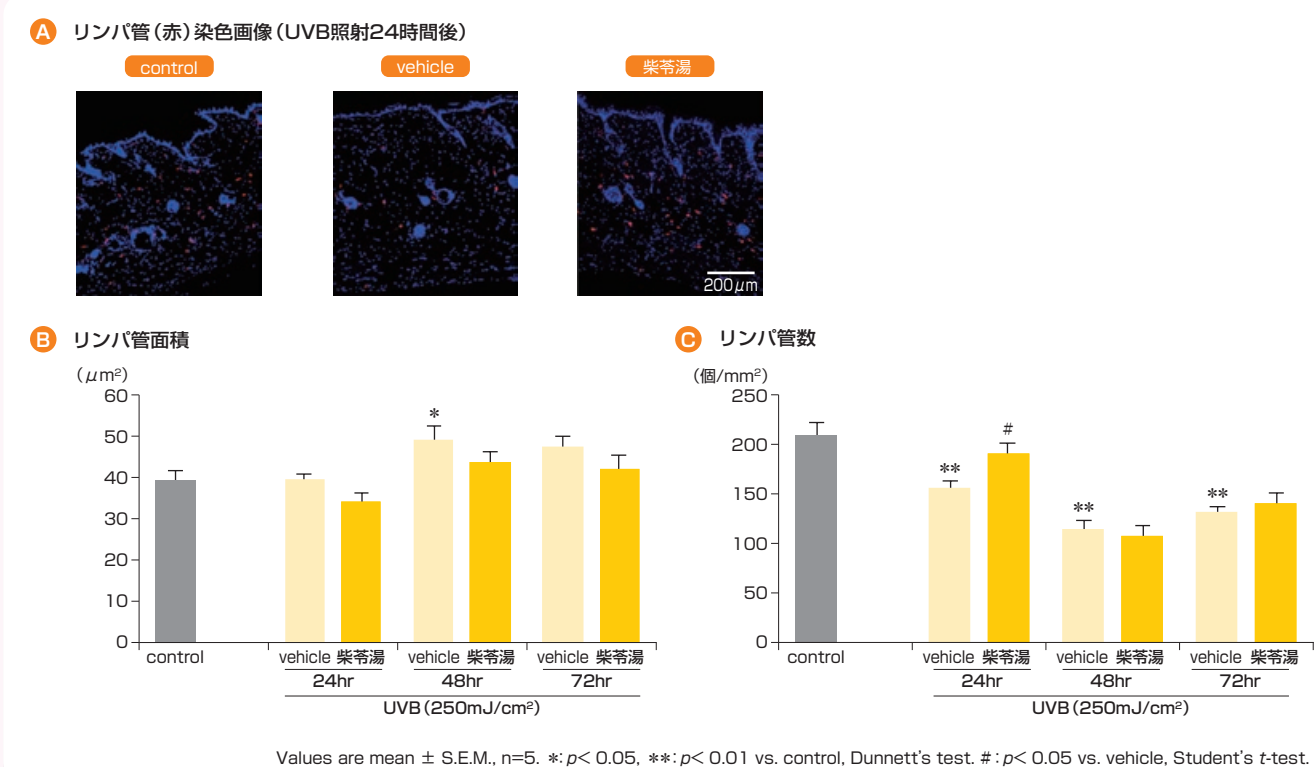


図2 柴苓湯のリンパ管構造に対する効果



間後にvehicle群に対する有意な増加が認められた。

考察とまとめ

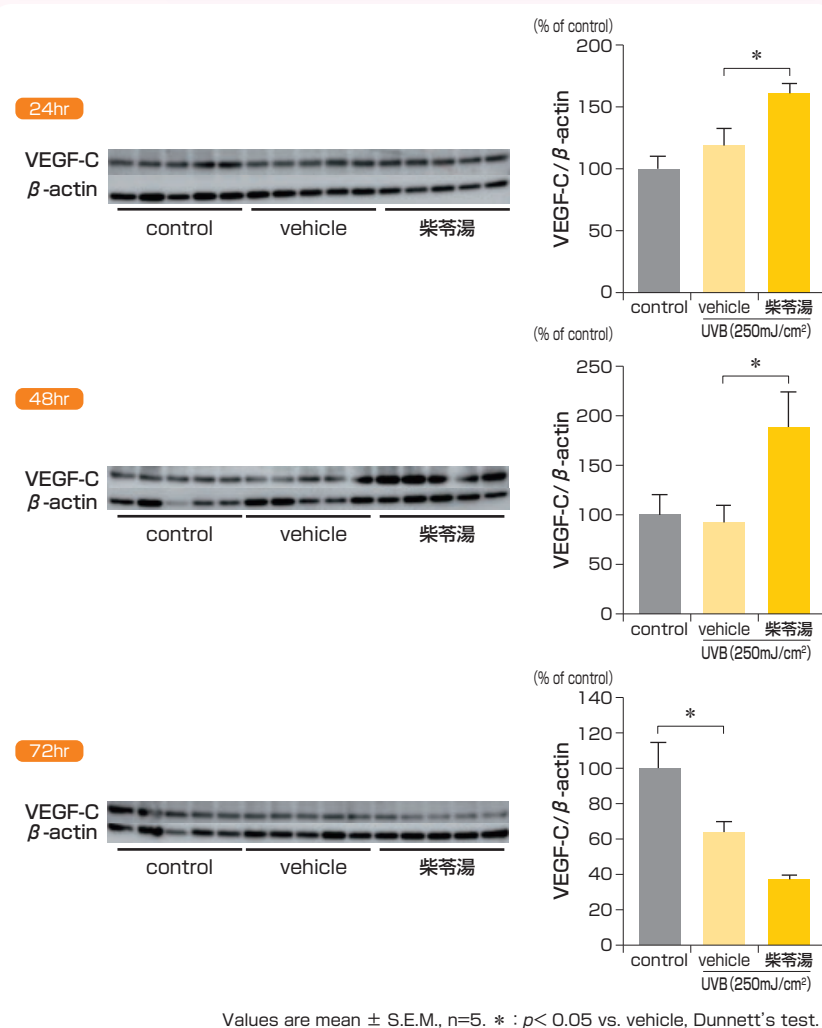
柴苓湯は、臨床研究において放射線治療や手術に伴い誘発されるリンパ浮腫や炎症の改善に有効であることが報告されている^{5, 7)}。われわれの実験においても、柴苓湯投与により、紫外線照射により誘発された皮膚の紅斑および真皮層の肥厚の軽減、コラーゲン量の減少抑制が認められ、柴苓湯が紫外線による皮膚障害を予防することが示唆された⁶⁾。

皮膚に紫外線が照射されると細胞が傷害を受け、炎症反応が惹起されることで血管透過性が亢進し、血液中の水分や炎症性細胞が血管外へ漏出し、浮腫が形成される。通常、血管外へ漏出した水分や炎症性細胞はリンパ管から回収されるが、紫外線はリンパ管機能を低下させることが報告されており^{2, 3)}、これにより浮腫状態の収束遅延が起これと考えられる。また、リンパ管の機能低下により炎症性細胞の回収が遅れることで、コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスへのダメージが深刻化する。このように、紫外線照射による浮腫および炎症の収束においてリンパ管機能が重要な役割を担っている。

本稿では、柴苓湯の紫外線誘発炎症の抑制とリンパ管機能との関連を探るべく、皮膚中のリンパ管構造を解析した。その結果、UVB照射24時間後に柴苓湯群でvehicle群に対するリンパ管数の増加が認められた(図2)。また、リンパ管新生の関連因子であるVEGF-Cの発現量を測定したところ、柴苓湯の投与により、VEGF-Cの発現量の増加が認められた(図3)。過去の報告で、紫外線照射モデルにおいて、VEGF-Cの皮内投与によりリンパ管数が増加し、皮膚の肥厚とマクロファージの浸潤が抑制されることが明らかにされている⁸⁾。本試験においても、柴苓湯群でマクロファージや好中球の血管外への浸潤抑制が認められたことから(図1)、柴苓湯が紫外線照射後の早期の段階でVEGF-Cを介して、リンパ管機能を亢進することで、細胞外の過剰な水分や炎症性細胞が回収され、真皮層の肥厚やコラーゲン量の減少が抑制された可能性が示唆された。

本稿の研究結果より、柴苓湯による紫外線誘発炎症に対する抑制メカニズムの一端として、紫外線照射後の早期に

図3 柴苓湯のVEGF-C発現量に対する効果



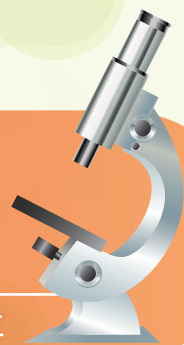
おけるリンパ管機能亢進が関与していることが示唆された。柴苓湯を服用することでリンパ管機能が向上し、炎症に伴う不快症状からの早期の回復、ひいては光老化や皮膚癌のリスクの軽減につながることが期待される。また、今回示唆された柴苓湯によるリンパ管機能向上は、浮腫を伴う炎症性疾患に対して柴苓湯が有効な治療薬となり得る可能性を示した。

【参考文献】

- 1) Kataru R.P et al.: Critical role of CD11b+ macrophages and VEGF in inflammatory lymphangiogenesis, antigen clearance, and inflammation resolution. *Blood* 113: 5650-5659
- 2) 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: 192-196, 2009
- 3) Kajiya K, Hirakawa S, Detmar M.: Vascular endothelial growth factor-A mediates ultraviolet B-induced impairment of lymphatic vessel function. *Am J Pathol* 169: 1496-1503, 2006
- 4) Kajiya K, Detmar M.: An important role of lymphatic vessels in the control of UVB-induced edema formation and inflammation. *J Invest Dermatol* 126: 919-921, 2006
- 5) Nagai A, Shibamoto Y, Ogawa K.: 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. 2013: 241629.
- 6) 尾山真菜実 ほか: 紫外線誘発性皮膚炎症に対する柴苓湯の有用性. *phl漢方* 76: 28-30, 2019
- 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: 581-583, 2007
- 8) Kajiya K, et al.: Activation of the VEGFR-3 pathway by VEGF-C attenuates UVB-induced edema formation and skin inflammation by promoting lymphangiogenesis. *J Invest Dermatol* 129: 1292-1298, 2009

抗がん剤使用に伴う食欲不振に対する 人參養栄湯の効果およびその機序

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 千葉 殖幹、韓 立坤、藤田 日奈、高橋 隆二



はじめに

わが国の死亡原因に占めるがんの比率は、ここ38年間トップで27.4% (約38万人) を占めており^{1, 2)}、昨年度 (2019)、新たにがん罹患した患者は約102万人と推計されている。抗がん剤治療は、手術が困難である場合や、転移など病態が進行した段階においては標準的な治療法であり、患者の約30%³⁾が受けていると推定されている。しかしながら、抗がん剤の使用は他の薬と異なり、多かれ少なかれ様々な副作用が出現するため、病態の進行ではなく重篤な副作用によって治療を断念するケースも多くみられる。そのため、患者は病態進行のリスクと抗がん剤による体への負担を天秤にかけて、治療の選択を迫られているのが現状である。

抗がん剤治療に伴う食欲不振は、吐き気、炎症、味覚障害、口内炎、胸やけ、下痢や便秘、倦怠感などに由来し、治療を受ける患者に最もよく見られる副作用である。一方で、治療効果に即時に影響するものではないので、これまであまり重視されてこなかった⁴⁾。しかし近年は、抗がん剤治療の期間が長期化するケースが多く、長く続くとがん自体の悪液質症状と相まって、患者の栄養状態は徐々に悪化し、がんで亡くなった人のうち、最大半数が栄養不良だと報告されている⁵⁾。

栄養不良は、患者のQOLの低下、合併症の発生率の増加、治療耐性の低下、治療奏効率の低下、そして死亡率の増加など、予後の不良につながる事が知られている⁶⁾。さらに、患者の最大20%が、がん自体ではなく栄養失調の影響で死亡しているとも報告されている^{7, 8)}。このため、治療に伴う患者の栄養のケアは、がんの治療戦略を考える上で非常に重要であることが、認識されてきている^{9, 10)}。

人參養栄湯 (人養) は病中・病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、不眠、末梢の冷え、貧血、喘咳などに効果を示す処方、補剤の中でも主に消耗や虚弱レベルが高い患者に使われる。特に食欲不振に対する効能に関しては、近年になって、基礎や臨床の症例報告等を通じてその根拠が示されてきた¹¹⁻¹⁴⁾。また、がん治療の分野では、腫瘍や抗がん剤治療を原因とする疲労倦怠¹⁵⁻¹⁷⁾、骨髄抑制¹⁸⁾や神経障害¹⁹⁾の改善を目的とした支持療法に広く使用されてきている。

本稿では、抗がん剤、特に様々ながんに対して効果的で広く使われているものの、重篤な食欲不振を引き起こすことが知られる白金系抗がん剤を使用したモデルを用いて、食欲不振に対する人養の効果、およびその機序を検討したので報告する。

試験方法と結果

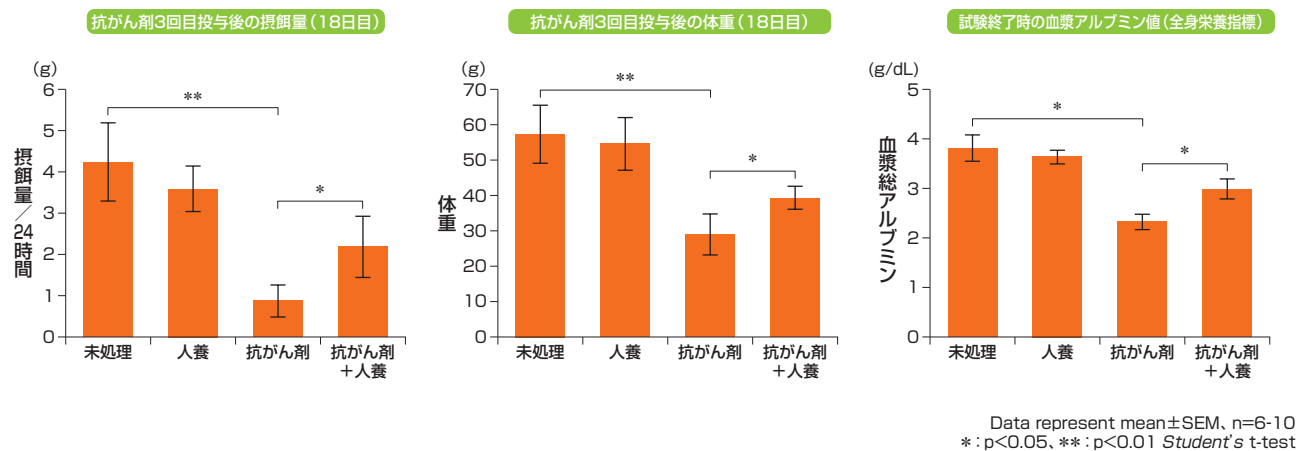
【試験 1】

抗がん剤および人養の反復投与による、食欲不振/栄養不良に与える影響の評価

【方法】 10週齢 (雄) のICR系マウス (日本SLC) を導入し、体重が50g程度になるまで飼育した (17~18週齢)。1g/kgの人參養栄湯エキス (クラシエ製薬, Lot.15112017) を、1週間 (1日1回) 経口で事前投与した。続けて、人養を毎日継続して投与しながら、6日に1回、人養の投与から約40分後に白金系抗がん剤シスプラチン (プリストルマイヤーズ) を5mg/kg腹腔内投与するサイクルを継続した (n=10)。72時間毎に体重および摂餌量を測定した。抗がん剤投与開始の1月後に一日絶食し、各薬剤投与の約3時間後に血漿を採取して酸による安定化処理後に、血中のAcyl/Desacyl-GhrelinをELISA (LSIメディエンス) で、総アルブミンをBCP-L法²⁰⁾で測定した。

【結果】 投与前は平均して50g前後だった初期体重は、抗がん剤投与3回目の終了時点 (18日目) で、未処理群で平均57.76±8.27g、人養単独群で54.93±7.42gであったのに対して、抗がん剤群では29.24±5.79gと劇的に減少しており、一方で人養併用群では39.65±3.11gと有意な体重の維持が認められた (図1中)。また、摂餌量に関してもバラツキがあるものの、未処理群で4.23±0.94g/24h、人養単独群で3.59±0.56g/24hに対して、抗がん剤群では0.87±0.39g/24hと劇的に減少しており、一方で人養併用群では2.18±0.74g/24hと有意な減少抑制が認められた (図1左)。また、全身栄養マーカーである血漿総アルブミン値は試験終了時 (31日目)、未処理群で3.80±0.26g/dL、人養単独群で3.62±0.13g/dLに対して、抗がん剤群で2.31±0.16g/dLまで低下していたが、人養併用群では2.97±0.21g/dLと一定の回復が認められた。

図1 抗がん剤投与3回目の摂餌量・抗がん剤投与前の体重に対する体重・試験終了時の血漿アルブミン値



(図1右)。

さらに、機序解析の一環として、唯一の末梢食欲促進ホルモンである血中のAcyl-Ghrelinおよびその不活性化体であるDesacyl-Ghrelinの濃度を測定すると、未処理群で平均して87.06/233.33fmol/mL (Acyl-/Desacyl-Ghrelin)、人養単独群で134.68/143.42fmol/mLであったのに対して、抗がん剤群で47.07/104.44fmol/mLにまで低下し、一方で、人養併用群で109.94/148.97fmol/mLまで維持していた。この結果から末梢血の全Ghrelin量を計算すると、未処理での322.40fmol/mLに比べて抗がん剤処理で148.52fmol/mLまで低下していたのに対して、人養を併用することで263.51fmol/mLまで回復していた(図2)。

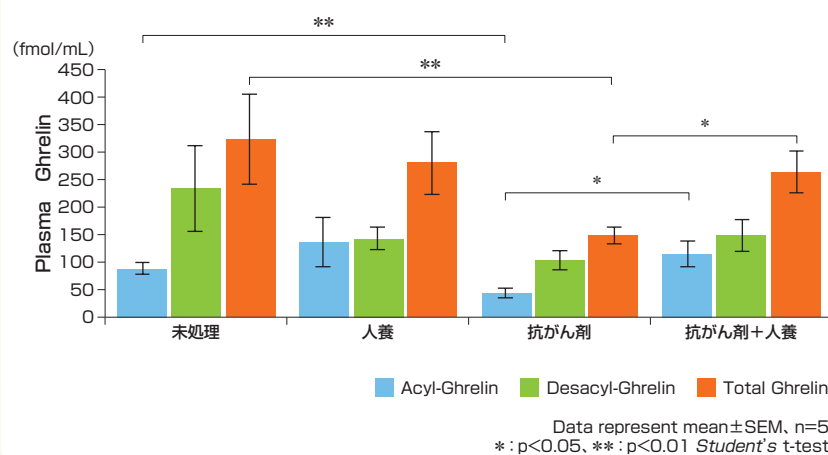
【試験 2】

人養の摂餌量維持作用におけるGhrelin-GHSR経路の寄与の評価

【方法】 ICR系マウスを導入し、1週間の人養を事前投与後、一日絶食処置を行った。続いて人養投与後に、15分空けて5-30mg/kg JMV2959 (MCE) を腹腔内投与し、約25分空けて5mg/kgのシスプラチンを腹腔内投与した。12時間毎で人養とJMV2959を追加投与しながら、摂餌量を自動摂餌量測定装置 (Melquest) にて、2サイクル、24時間測定した (n=6)。

【結果】 特異性が高いグレリン受容体 (GHSR) 拮抗剤であるJMV2959を用いて²¹⁾、GHSRが阻害されている状態での人養の摂餌量維持効果について検討を行った。まず未

図2 血漿中のAcyl-GhrelinおよびDesacyl-Ghrelinの濃度 (試験終了時)



処理群で 2.19 ± 0.26 g/12h、人養単独群で 2.33 ± 0.36 g/12hの摂餌量であったのに対して、抗がん剤を投与した群では 0.37 ± 0.06 g/12hと、試験1と同様に顕著に摂餌量が低下していた。これに対して抗がん剤に人養を追加投与した群では、 0.88 ± 0.15 g/12hと抗がん剤を投与した群と比較して摂餌量の回復が認められた。そこでさらにJMV2959を追加投与すると、5mg/kgでは有意差を認めなかったものの、10mg/kgで 0.52 ± 0.04 g/12h、30mg/kgで 0.54 ± 0.05 g/12hと人養による摂餌量維持効果の有意な阻害が認められた(図3：次頁参照)。

まとめと考察

近年のがんに対する抗がん剤治療では、患者の寿命を延ばすことを期待し、さまざまな薬剤が長期にわたって使用されている。しかしながら、それらの治療を原因とする吐

き気、嘔吐、食欲不振などの消化器に対するダメージは、患者のQOLを著しく低下させ、治療の継続を困難にしている。本試験で用いたシスプラチンは、これまで頻用されてきた抗がん剤であるが、投与後24時間以内に急性胃腸障害を、投与後24時間以後に遅延胃腸障害を引き起こすため、7日後までに患者の食事量が治療前の25%に減少することが報告されている⁶⁾。臨床ではシスプラチンなどの白金製剤の副作用に対しては制吐作用を期待し、大量のステロイド投与、セロトニン3受容体拮抗薬、ニューロキニン1受容体拮抗薬の投与が実施され、一定の奏効も認められる^{22, 23)}。一方で、継続的な使用が重篤な副作用につながる場合もあり、また食欲不振については、多くの患者で効果がそれほど高くないこともあって^{24, 25)}、長期忍容性の高い食欲を支持する治療法が求められている。

本研究では、シスプラチンが引き起こす重篤な食欲不振に対して、人養の投与が効果を示すのか、また、機序として、食欲促進を担う経路の一つであるGhrelin-GHSR系が寄与するのかを評価した。

試験の結果、人養を継続的に投与することで、シスプラチンが引き起こす食欲不振と体重低下、さらに末梢血の総アルブミン量の減少が緩和された(図1)。体重減少は、がん患者において転帰不良につながる事が判明しており、わずか5%の体重減少で、種々の治療の奏効率の低下と、患者の生存率の低下に結びつくことが知られている²⁶⁾。血漿総アルブミン値は、がん患者でも全身栄養マーカーとして頻用されている値で、以前に実施した数日間の絶食試験では、アルブミン値が2.2g/dL前後まで低下していたことから、抗がん剤投与群では絶食相当の深刻な栄養不良に陥ることがわかる。一方で人養の併用では、アルブミン値も体重の改善も認められたことから、摂取された食事は、栄養として問題なく吸収利用されており、シスプラチン投与でしばしば観察される消化・吸収機能の障害もほとんど起きていないことが示唆された。

次に、それらの改善効果の機序を探るため、人養と幾つかの生薬が共通する六君子湯での同様の報告を参考に²⁷⁾、末梢血のGhrelin量を測定した。その結果、シスプラチンで低下していた胃から分泌されるGhrelinの総量は、人養の併用で未処理に近いレベルまで維持されていた。また、Acyl-Ghrelin量も増加し、さらに、人養を投与した群すべてで、Desacyl-Ghrelinへの移行

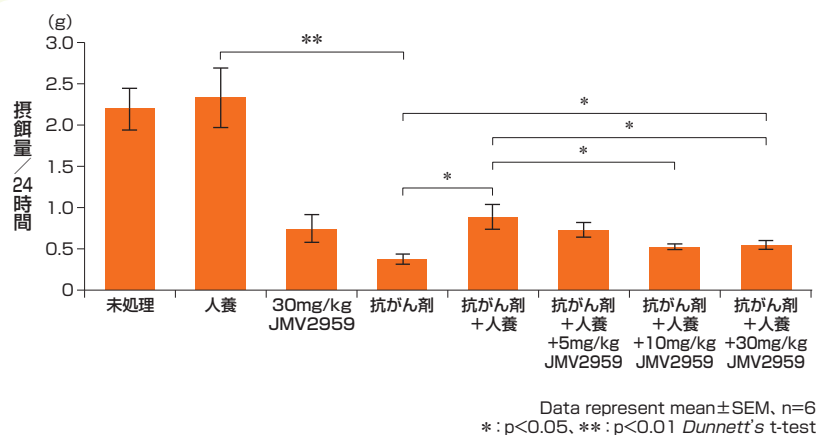
がある程度抑制される傾向が認められた(図2)。末梢では胃、中枢では視床下部から分泌されるホルモンであるGhrelinは、28アミノ酸のペプチドで、活性化型はSer3残基に*n*オクタノイルが修飾されAcyl-Ghrelinとなる。このタイプはGHSRを刺激し、成長ホルモンの分泌促進とともに強い食欲増進効果を示すことが報告されている²⁸⁾。シスプラチン投与モデルでは、血中Ghrelinの濃度の減少とともに食欲不振が発症し、外来Acyl-Ghrelinの投与で食欲不振や嘔吐が改善されることが報告されている^{27, 29)}。

抗がん剤による食欲不振においては、類似の効果を示す人養と六君子湯であるが、以前にわれわれが行った試験では、摂餌量としては六君子湯が早期から改善を示す傾向が見られたが、同用量で2処方に有意差は認められなかった。臨床上の使い分けとしては、人養では脆弱性・消耗性が非常に強く、見た目にもぐったりして全体的に体力が落ちている患者に使うことが多く、一方で、胃のもたれや吐き気など消化器症状を中心に症状がある場合は六君子湯を選択する傾向がある。また、栄養不良や抗がん剤治療などで貧血・骨髄抑制が出ている場合では、人養や他の補剤が適応と考えるのが一般的である。

さらに、食欲維持効果におけるGhrelin-GHSR系の直接の寄与を探るため、JMV2959を用いてGHSRを阻害すると、人養による効果が有意にキャンセルされた(図3)。このため、シスプラチンによる食欲不振に対する人養の効果は、Ghrelin-GHSR系を介していると考えられた。

一方で、結果を細かく見ると、10と30mg/kgのJMV2959を投与した群ではほとんど差はなく、また30mg/kg JMV2959併用群と抗がん剤投与群の間には、なお有意差が存在する。そのため、人養の効果に拮抗剤で抑制しきれない部分が残っている可能性が推定される。また、同じシスプラチン誘導性の食欲不振モデルを使った

図3 摂餌量に与える人養およびGhrelin拮抗剤併用の影響



研究において、中枢で食欲を促進するNPY/AgRPニューロンのうち、Ghrelin応答性および非応答性のニューロンの両方を、人養が活性化することが報告されており¹³⁾、さらに他のモデルで人養による中枢のドーパミンD2受容体を介した食欲不振の改善効果も報告されていることから¹⁴⁾、人養はGhrelin-GHSR経路を介する/介さない複数の経路を使いながら、食欲促進あるいは食欲抑制の解除を

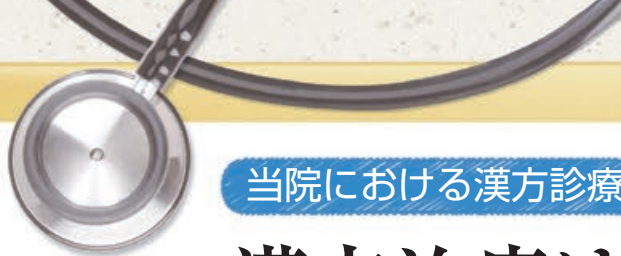
行っていることが推定された。

本研究においては、抗がん剤治療時の人養の継続的な投与が、治療の継続と奏効、患者のQOL維持を妨げる、食欲不振からの栄養不良に対して、効果的な支持療法である可能性を示した。また、その機序が、部分的にはGhrelin-GHSR経路を介していることを示した。

今後、がん患者のQOL維持への寄与が期待される。

【参考文献】

- 1) 国立がん研究センター・がん情報サービス: 2019年がん統計予測
- 2) 政府統計の総合窓口e-statポータル: 全国がん登録罹患数, 2019
- 3) 厚生労働省・第2回抗がん剤等による健康被害の救済に関する検討会: 抗がん剤使用者数等 資料No.1-2, 2011
- 4) Attar A, et al.: Malnutrition is high and underestimated during chemotherapy in gastrointestinal cancer: an AGEO prospective cross-sectional multicenter study. *Nutr Cancer* 64: 535-542, 2012
- 5) Capra S, et al.: Nutritional therapy for cancer-induced weight loss. *Nutr Clin Pract* 17: 210-213, 2002
- 6) Marin CMM, et al.: Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clin Nutr* 26: 289-301, 2007
- 7) Pressoir M, et al.: Prevalence, risk factors and clinical implications of malnutrition in French Comprehensive Cancer Centres. *Br J Cancer* 102: 966-971, 2010
- 8) Aaldricks AA, et al.: Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 4: 218-226, 2013
- 9) Silva FR, et al.: Factors associated with malnutrition in hospitalized cancer patients: a cross-sectional study. *Nutr J* 14: 123, 2015
- 10) Planas M, et al.: Prevalence of hospital malnutrition in cancer patients: a sub-analysis of the PREDyCES(R) study. *Support Care Cancer* 24: 429-435, 2016
- 11) Suzuki S, et al.: Safety and Effectiveness of Ninjin'yoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. *Front Nutr* 6: 14, 2019
- 12) Ohsawa M, et al.: A Possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent Drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. *J Alzheimers Dis Rep* 1: 229-235, 2017
- 13) 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
- 14) Yamada C, et al.: Ninjinyoeito ameliorates anorexia and decrease in the nest building via a dopamine D2 receptor-dependent manner in a novel murine apathy model *Japanese Pharmacology and Therapeutics* 46: 207-216, 2018
- 15) Fukuhara K, et al.: [The Effect of Ninjinyoeito for Patients Undergoing Chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 46: 1033-1037, 2019
- 16) Ito T, et al.: Combined Use of Ninjin'yoeito Improves Subjective Fatigue Caused by Lenalidomide in Patients With Multiple Myeloma: A Retrospective Study. *Front Nutr* 5: 72, 2018
- 17) Xu Y, et al.: Ren Shen Yangrong Tang for Fatigue in Cancer Survivors: A Phase I/II Open-Label Study. *J Altern Complement Med* 21: 281-287, 2015
- 18) Yamamoto T, et al.: Clinical evaluation of the effects of ninjin'yoeito on subjective and objective symptoms and bone-marrow function during chemotherapy or radiotherapy in female patients with genital cancer. *Oncology & Chemotherapy* 10: 126-134, 1994
- 19) 元雄良治: 抗がん剤の末梢神経障害に対する漢方治療の新しいアプローチ *phil漢方* 78: 8, 2019
- 20) 村本良三ほか: 正確度を改善したブロムクレゾールパープル法による血清アルブミン定量法の開発 *臨床化学* 26: 38-43, 1997
- 21) Gomez JL, et al.: The effects of ghrelin antagonists [D-Lys(3)]-GHRP-6 or JMV2959 on ethanol, water, and food intake in C57BL/6J mice. *Alcohol Clin Exp Res* 38: 2436-2444, 2014
- 22) Basch E, et al.: Antiemetic Use in Oncology: Updated Guideline Recommendations from ASCO. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 532-540, 2012
- 23) Roila F, et al.: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 21 Suppl 5: v232-243, 2010
- 24) Schmoll HJ, et al.: Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 17: 1000-1006, 2006
- 25) Poli-Bigelli S, et al.: Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 97: 3090-3098, 2003
- 26) Dewys WD, et al.: Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Med* 69: 491-497, 1980
- 27) Takeda H, et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 134: 2004-2013, 2008
- 28) Kojima M, et al.: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402: 656-660, 1999
- 29) Liu YL, et al.: Ghrelin alleviates cancer chemotherapy-associated dyspepsia in rodents. *Cancer Chemother Pharmacol* 58: 326-333, 2006



当院における漢方診療の実際

漢方治療は麻酔科ペインクリニック領域において有用

公益財団法人東京都保健医療公社 東部地域病院 麻酔科 部長 本山 慶昌 先生



1987年 台北医学院 医学部 卒業
1988年 順天堂大学 医学部 麻酔科
1990年 セントルイス大学 薬理生理学教室
1998年 東京警察病院 麻酔科 部長
2006年 東部地域病院 麻酔科 部長
(2014-2016年 順天堂大学 漢方医学先端臨床センター講座 非常勤講師)

アニメ作品の舞台にもなっている東京都葛飾区亀有に位置する東部地域病院は、1990年に東京都区東北部保健医療圏における地域支援病院として設立され、今や地域医療における中核的な存在として機能している。同院麻酔科の本山慶昌先生は、ペインクリニック専門外来において漢方治療を積極的に取り入れ、治療実績を向上されている。そこで、麻酔科ペインクリニックにおける漢方治療の実際について本山先生にお聞きした。

東京で初めての地域医療支援病院

当院は、東京都と東京都医師会が共同で設立した公益財団法人東京都保健医療公社が運営する第1号の病院であり、東京都区部の東部地域(葛飾区・足立区・荒川区)における地域中核病院として開院しました。当院は二次医療を中心とした地域医療支援病院であり、さらに開放型病院として承認されていることから、地域のかかりつけ医療機関の先生方と当院の医師が共同診療できるという特徴があります。

当院の麻酔科は6名の常勤医師が在籍し、年間約2,500件の麻酔科管理下での手術における周術期管理を行っています。さらに、専門外来としてペインクリニック外来を週3日(月・水・金の午前)開設しています。

当科外来を受診される患者さんは、地域のかかりつけ医療機関から紹介される、治療に難渋されている疼痛の患者さんが主ですが、院内からの紹介患者さんも多くいらっしゃいます。当科外来には約40人/日が受診されますが、約6割に神経ブロックを施行しています。

漢方治療を積極的に取り入れるペインクリニック

当科では、漢方治療も積極的に取り入れています。神経

ブロックと漢方治療は乖離している印象があるかもしれませんが、たとえば交感神経ブロックは気を巡らせ、血液循環を改善する駆瘀血というように共通点があります。このように漢方治療はペインクリニックに親和性の高い治療法といえます。

疼痛治療において、抗うつ薬や抗けいれん薬、抗不安薬などの鎮痛補助薬を用いることも多くありますが、特に高齢患者さんではふらつきなどが心配されます。そのようなときに漢方治療を併用することで、鎮痛補助薬の服用量を減らすこともできることを経験しています。この他にも、神経ブロックが不適應の患者さんや施術時に出血が懸念されるような患者さんなどにも漢方薬は非常に役立ちます。

当科では、患者さんの5~6割は漢方薬を使用しています。さらに、漢方治療で満足された患者さんが、他の併存疾患の治療にも漢方治療を要望されることがあり、当科は“漢方診療科”としての側面も有しています。

補中益気湯の服用で漢方治療の有用性を実感

私が漢方薬を初めて服用したのは中学2年生の頃です。当時、蕁麻疹を発症したのですが、その治療に消風散が処方されました。ところが、服用によって症状が悪化してしまい、すぐに服用を中止しました。

その後は漢方に興味を持つこともなかったのですが、医師になって7～8年目に慢性的な疲労に悩まされていました。そのような時にある医師から補中益気湯の服用を勧められ恐る恐る服用したところ、疲労感が軽減して朝も早くにスッキリと起きることができるようになり、その後は繰り返していた蕁麻疹も現れなくなりました。

このような実体験があつてから漢方に興味をもつようになり、真剣に漢方の勉強を始めるようになりました。

ペインクリニックにおける漢方治療

当科では整形外科領域の疼痛患者さんが多く、特に脊柱管狭窄症が多いことから八味地黄丸や当帰四逆加呉茱萸生姜湯、さらに附子末を加えるなど温める処方を使用する機会が多くあります。その他にも、柴胡剤の抑肝散、四逆散や小柴胡湯、また利尿剤などの五苓散を用いることもあります。

漢方治療が奏効した症例を紹介します。症例は、腰部脊柱管狭窄症で下肢疼痛を訴える60歳代の男性です。神経ブロックでも満足できる効果が得られません。そこで詳細に問診したところ瘀血があり、1週間も便秘が続くということから桃核承気湯を使用しました。しかもこの患者さんは少しのことで激高するようなタイプだったのですが、服用開始後速やかに便秘が改善し、疼痛も徐々に緩和してきてだけでなく、非常に穏やかになりました。このように瘀血の改善が疼痛緩和につながる症例も多く経験しています。

適切な漢方薬を選択するためには、患者さんの疼痛の背景に隠れているものが何かを探し出すことが大切です。時間をかけて患者さんのお話にじっくりと耳を傾ける必要がありますが、そのためには患者さんとの信頼関係を築く必要があります。忙しい外来で一人の患者さんに長時間を割くことは大変ですが、神経ブロックで効果が不十分なケースに漢方治療を次の一手に使用できることは、診療の幅を広げる面からも非常にありがたい存在です。

人參養榮湯が著効した症例

代表的な補剤の一つである人參養榮湯による著効例も多く経験しています。中でも印象に残る2症例を紹介します。

1症例目は80歳代の男性患者さんです。肺気腫で呼吸がつかず、脊柱管狭窄症(頸部・腰部)による疼痛があり、思考能力も低下していました。ヨタヨタしながら外来を受診される姿を見ながら、次の外来診察に来ていただくことができるかどうかを心配するような状態でした。そこで、



人參養榮湯の投与を開始したところ、徐々にではありますが以前よりもしっかりと歩行ができるようになり、思考もクリアになってきちんとお話ができるようになりました。

2症例目は70歳代後半の女性で、脳梗塞による歩行障害があり、糖尿病(HbA1c $\geq$ 10%)と高血圧症を合併していました。この患者さんは、脳梗塞に関係なく原因不明の肋間神経痛で頻回に救急外来に搬送されていたという経緯があることから、当科を紹介受診されました。私は、患者さんが訴える痛みは糖尿病に起因する多発性の神経炎痛ではないかと考えて治療を進めました。しかも思考能力が低下しており、元気がありませんでした。そこで人參養榮湯の投与を開始したところ、思考もクリアになり、元気になられ、約2ヵ月後にはHbA1cが8%台に低下しました。

これからの麻酔科医療と漢方の可能性

私は長年、ペインクリニックで漢方薬を用いていますが、患者さんの治療満足度は非常に高く、しかも患者さんの症状が軽減、さらには消失すれば服用を終了できるケースも少なくありません。

今後は手術患者さんの周術期管理における漢方治療の可能性を検討したいと考えています。具体的には、術前に何らかの漢方薬を服用しておくことで、術後の早期回復ができないかということを考えています。

漢方薬は麻酔科ペインクリニック領域において有用ですが、さらに高齢化が進展し続けるわが国の医療において、今後は大きな病気になることを漢方薬が未然に防ぐことができるようになれば良いと思います。漢方薬には免疫能を高めるなど多彩な効果があることから、これからの医療において様々な角度から、漢方薬による早期からの予防的な介入をすることで医療費の削減にもつながると思います。

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