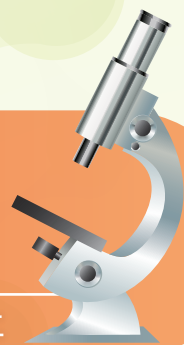


抗がん剤使用に伴う食欲不振に対する 人參養栄湯の効果およびその機序

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

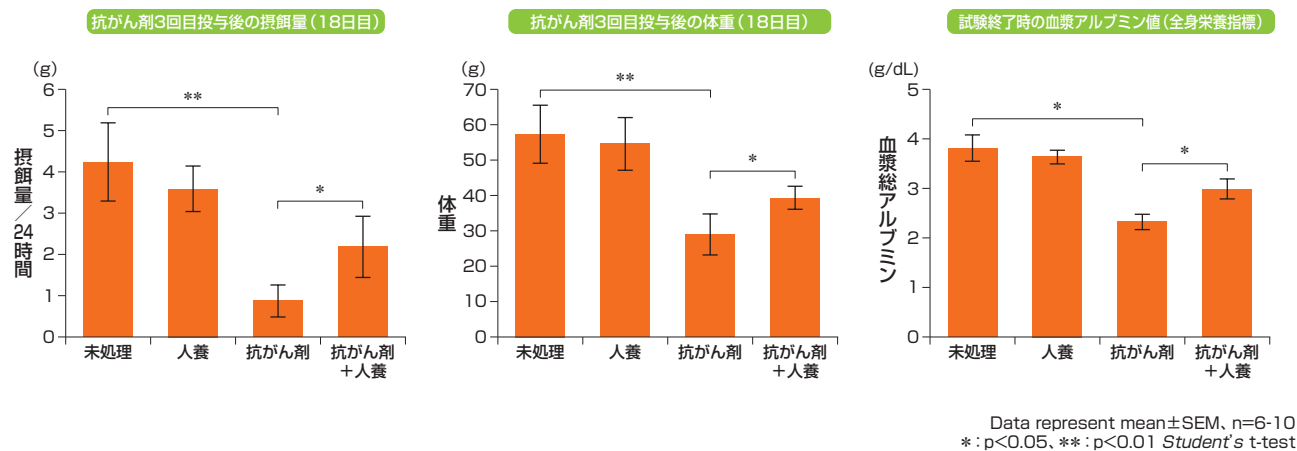
【試験 1】

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)。

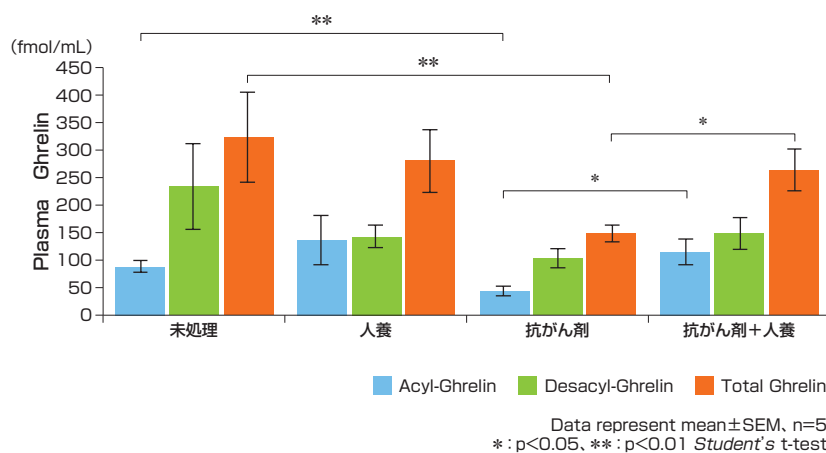
【試験 2】

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

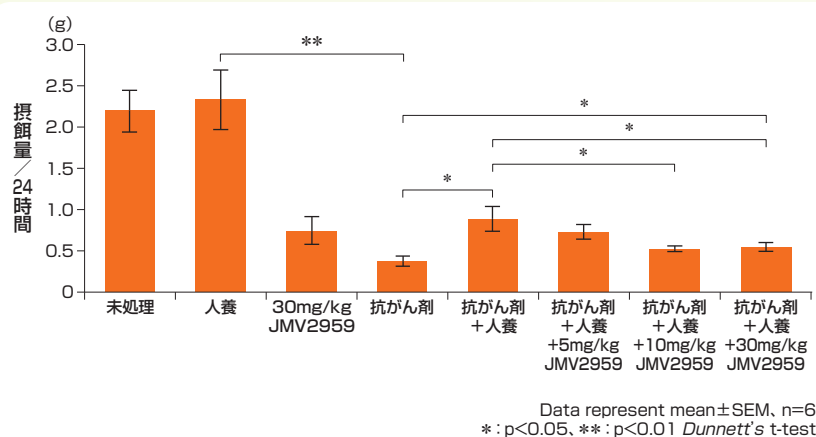
がある程度抑制される傾向が認められた(図2)。末梢では胃、中枢では視床下部から分泌されるホルモンであるGhrelinは、28アミノ酸のペプチドで、活性化型はSer3残基に*n*オクタノイルが修飾されAcyl-Ghrelinとなる。このタイプはGHSRを刺激し、成長ホルモンの分泌促進とともに強い食欲増進効果を示すことが報告されている²⁸⁾。シスプラチン投与モデルでは、血中Ghrelinの濃度の減少とともに食欲不振が発症し、外来Acyl-Ghrelinの投与で食欲不振や嘔吐が改善されることが報告されている^{27, 29)}。

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