BASIC RESEARCH

抗がん剤治療に伴う“がんロコモ”の発症に対する人参養栄湯の効果

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

はじめに

高齢化に伴い、昨年度の国内がん新規罹患は100万人を数え年々増加しており[1]、10年後の2030年頃にピークを迎えると推計されている。その一方で、早期発見やがん診療の進歩に伴い、罹患後の生存期間が大きく改善し、がんを治療しながら生活する患者も急増している。このため、これまでの生命予後に偏重された形の治療のみではなく、生きる上での生活の質（QOL）も重視されるようになってきており、就労や社会参加の基本となる“身体が動けること”への重要度の認識も高まっている。また、動けなくなることで通院が困難になったり、介護が必要になったり、また体力や免疫力が落ちるため、化学療法による有害事象が増加し[2,3]治療の継続や選択肢が限定されることも知られるようになってきた。そのような流れの中で、日本整形外科学会は、従来の“老化に伴う運動器疾患を要因とする移動障害”というロコモティブシンドロームの概念を元に、“がんまたはがん治療を原因とするロコモティブシンドローム”という疾患概念（がんロコモティブシンドローム：がんロコモ）を提唱し、がん患者の運動器マネジメントの重要性について啓発を行っている[4]。

“がんロコモ”の原因としては、運動器や運動神経に浸潤したがんそのものを原因とする場合と、がんの進行に伴う悪液質などを原因とする場合、そして抗がん剤や放射線療法などがん治療により、骨や筋肉、関節、神経などが傷害されることで発症する場合とが知られている。特に治療に伴う“がんロコモ”では、がんの化学療法後の吐き気や消化器障害・味覚異常による栄養不良や、薬が原因で運動器に痛みや麻痺が起こり動けなくなることで廃用性症候群になったり、また薬剤そのものの毒性によって、筋肉や骨の新陳代謝が阻害されるなど、様々な原因で骨の劣化や筋萎縮などの運動器障害が起きることが報告されている。

人参養栄湯（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し、補剤の中でも主に消耗や虚弱レベルが高い病態に使われる処方で、がん患者では、重度の疲労や貧血、栄養不良などの改善を目指して使用されることも多い。がん患者の栄養不良の改善は、運動器の維持において重要な役割を果たすことが知られている。前回の報告[5]では、白金系抗がん剤が引き起こす重篤な栄養不良に対して、人養のグレリン-GHSR経路を介した改善効果を報告していた。また人養には、同じく白金系抗がん剤の引き起こす末梢神経障害[6,7]や、別モデルでの神経障害性疼痛の緩和効果[8]なども認められているため、廃用性症候群の予防効果も想定される。このため、がんの治療中でも人養が運動器を維持させることで、“がんロコモ”を改善させる効果が期待された。

そこで本研究においては、“がんロコモ”という概念に沿って前回のモデルを再解析し、抗がん剤治療による活動性や筋肉・骨などの運動器に対する障害、および最終的な生存率に対して、人養の持続投与がどのような影響を与えるのか評価することにした。

方　法

試験1：抗がん剤および人参養栄湯の持続投与による自発運動量・筋肉/骨密度に与える影響

10週齢（雄）のICRマウス（日本SLC）を各13匹で3群（未処理・抗がん剤（シスプラチン）・人養群）用意し、体重が50g程度になるまで継続飼育した（17～18週齢）。次に1g/kgの人参養栄湯エキス（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（5mg/kgシスプラチン：ブリストルマイヤーズ）を腹腔投与するサイクルを継続した。投与開始から30日後に、生存しているマウスをSupermex（室町機械）に入れ、暗期（20：00～翌5：00）の自発運動回数を測定した。また、翌日に解剖し、下肢から筋肉を採取、ヒラメ筋および腓腹筋に分けて湿重量を測定後、冷凍保管した。そのうち、顕著な萎縮が認められた腓腹筋からタンパク質を抽出し、筋肉の合成促進/分解誘導に関わる4E-BP1の重リン酸化と、Atrogin-1量を測定した。同様に下肢骨を回収し、Latheta　LCT-200（日立アロカ）にてCTを撮影後、骨厚・骨密度を算出した。

試験2：抗がん剤の持続投与時の生存率に与える人参養栄湯の影響

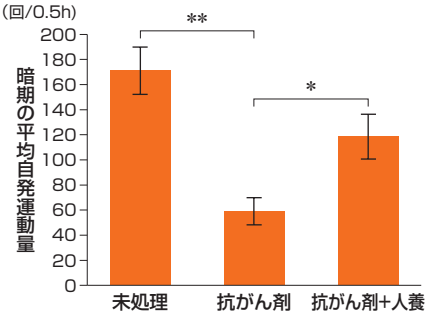
同様にICRマウスを各群8匹導入し、体重が50g前後に

なるまで飼育した後、1g/kgの人養を毎日継続投与しながら、6日に1回抗がん剤を腹腔投与するサイクルを、全ての個体が死亡するまで継続した。生存確認は1日1回実施した。

結　果

抗がん剤投与開始から30日後の暗期（活動期）の自発運動回数は、平均して、未処理群で171.1±18.8回/0.5時間のカウントであったのに対して、抗がん剤投与群で59.3±10.8回/0.5時間まで大幅に低下しており、人養併用投与群では118.6±17.9回/0.5時間程度まで有意な低下抑制が認められた（**図1**）。

図1　抗がん剤長期投与後（30日）の自発運動量に対する人参養栄湯の効果

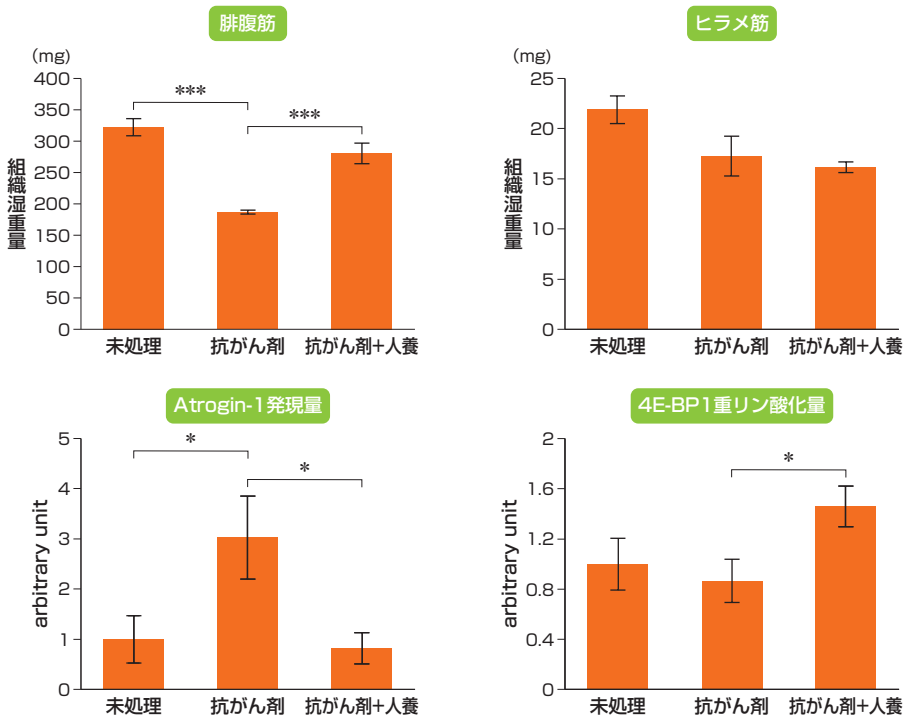


Data represent mean±SE、n=5～8
**<p<0.01、*：p< 0.05、Student's t-test

解剖後の下肢腓腹筋の湿重量は、未処理群で322.2±13.8mgであったのに対して、抗がん剤投与群で186.1±3.3mgと有意に減少しており、人養併用投与群で280.7±16.1mgと、この減少を有意に抑制していた（**図2**）。ヒラメ筋湿重量は抗がん剤投与群で低値を示す傾向が見られたものの有意な差は認められなかった。さらに、顕著な減少が認められた腓腹筋について、筋構成タンパク質の分解に関わるAtrogin-1量を測定したところ、未処理群と比較して抗がん剤投与群で3.1倍程度に有意に上昇していたのに対し、人養併用投与群では0.81倍と有意に上昇が抑制される結果が得られた。一方で筋タンパク質の合成マーカーである4E-BP1の重リン酸化量は、未処理群に対して抗がん剤投与群で低下傾向を示していたのに対し、人養併用投与群で1.68倍の有意な上昇が認められた。

次に、下肢骨の状態をCTスキャナで評価したところ、抗がん剤投与群で、膝下の領域において全骨密度の有意な低下が目立っていたのに対して、人養併用投与群では、未処理群に近い状態まで有意に骨密度の低下が抑えられていた。この状態を骨の構造別に評価すると、網目構造の海綿骨では、抗がん剤投与群において膝のすぐ下の成長帯付近の骨密度が有意に低下しており、人養でその有意な改善が認められた。一方で、骨の外殻に相当する皮質骨では、抗がん剤投与群で膝下から比較的長い領域の骨密度が有意に低下しており、骨の厚み（骨厚）も同様に有意に薄くなっていたが、人養併用投与群では骨の劣化の顕著な抑制

図2　抗がん剤投与による筋肉湿重量減少に対する人参養栄湯の効果及びシグナル解析



左上：腓腹筋湿重量、右上：ヒラメ筋湿重量、左下：筋肉分解関連因子Atrogin-1発現量、右下：筋肉合成関連因子4E-BP1重リン酸化量

Data represent mean±SE、n=5～7、***：p<0.001、*：p<0.05. vs 抗がん剤群by Dunetttest

が認められた（**図3**）。

最後に生存率の評価を行った結果、抗がん剤投与群の50%生存日は38.5日であったのに対して、人養併用投与群では53.1日とその延伸が認められた。未処理群については期間中の死亡個体がいなかったので評価外とした。また全期間における生存率も、人養の併用による有意な延伸が確認された（**図4：次頁参照**）。

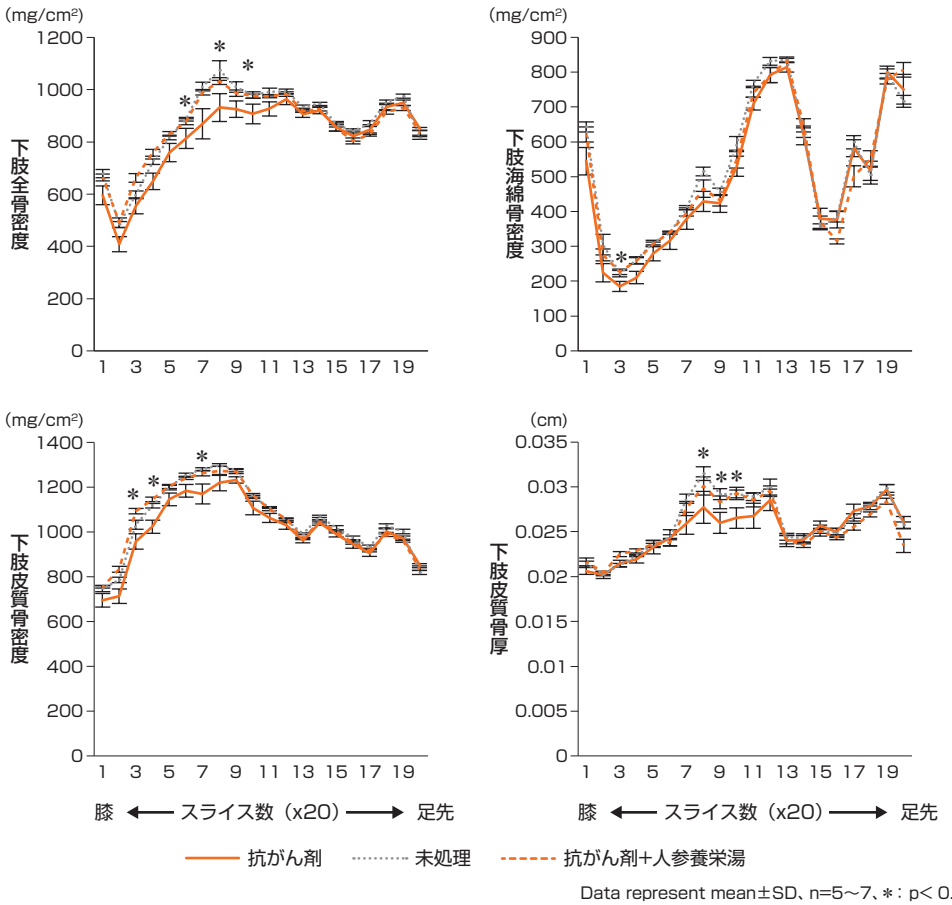
考察とまとめ

これまで数十年の間、抗がん剤は手術による腫瘍の切除が困難な患者において、その生命予後の延伸に貢献してきた。一方で、治療に使用する薬剤そのものが、強い傷害性を持つため、直接あるいは間接的に運動器を傷つけ、患者の社会生活上のQOLを低下させてきた。近年の“がんロコモ”の概念の普及とともに、患者の運動性の維持について注目が集まってきており、本研究では、抗がん剤の持続投与モデルを使って、人参養栄湯の“がんロコモ”に対する効果を評価した。

最初の試験の結果、継続的な抗がん剤の投与が、活動期の自発運動回数を大幅に低下させていたのに対し、人養を併用することで有意な改善が認められた（**図1**）。活動期の自発運動回数の改善は、一般的に自発運動量・自発移動性の増加と捉えられるため[9]、この結果により、人養による“がんロコモ”の改善が示唆されると考えられた。推定される要因としては、1つは、先に述べたように、白金系抗がん剤による末梢神経障害を緩和する[6]との報告があったことから、痛みや麻痺が緩和された可能性も考えられた。また、以前の報告で人養が抗がん剤にともなう吐き気を軽減する可能性を報告しており[10]、動作が回復した一因とも考えられる。さらに、前回の研究では、血中ALBや体重が維持されていたことから、栄養不良による筋肉や骨などの運動器の障害が緩和された可能性も考えられた。

そこで、解剖時に下肢筋肉の重量を測定したところ、抗がん剤投与群において、栄養不良など短期的な環境の変化で変動しやすい速筋主体の腓腹筋[11]の萎縮が認められ、人養併用投与群において、その改善が確認された（**図2**）。一方で、痛みなどを原因とする廃用性症候群などで多く認められる遅筋の萎縮[12]は、その比率が高いヒラメ筋で、傾向が認められるものの有意差は確認されなかった。このため、筋線維に対する毒性やホルモンに対する影響も考えられるものの、概ね本モデルの筋萎縮の改善は、栄養不良の改善によるものではないかと推定された。次に、筋肉の湿重量の増加だけでは、筋肉中に線維化や浮腫・脂肪貫入などが発生し、結果的に重量が増加した可能性も否定できないため、人養の投与によって、実際に筋線維が増大する方

図3　抗がん剤長期投与後の下肢骨密度に対する人参養栄湯の効果



Data represent mean±SD、n=5〜7、*：p< 0.05、Dunnett's test

向に誘導されているのか調べることにした。筋肉の増減は、筋線維を構成するタンパク質を合成する経路と、その分解に関わる経路の、それぞれの活性によってバランスが保たれている。合成には、種々の経路が知られているが、最終的に4E-BP1の複数部位がリン酸化する状態をモニターし評価することができる[13,14]。逆に分解は、Atrogin-1やMuRF-1のようなE3ユビキチンリガーゼの量が重要であり、これらが増加することで筋線維の構成タンパク質であるミオシンなどが特異的にプロテアソームで分解されるため、筋萎縮の進行をモニターすることができる[15]。本研究では、抗がん剤投与群で上昇していた腓腹筋のAtrogin-1量が人養併用投与群で抑制され、また、4E-BP1の重リン酸化量は、抗がん剤投与群と比較して、人養併用投与群で上昇したことから、人養によって筋分解が抑制され、合成が促進されることが示された。先行研究では、人養を構成するいくつかの生薬や成分が、筋肉の維持に影響を与える可能性が示されており、五味子では老齢マウスの筋萎縮を抑制する効果が[16,17]、黄耆では悪液質を原因とする筋萎縮を抑制することが報告されている[18]。また、人参由来のパナキサトリオールでは、インスリン抵抗性の改善を通じて有酸素運動を伴う糖尿病マウスの筋萎縮を抑制し[19]、同じくジンセノサイドRg1は筋芽細胞分化と筋管成長を誘発することが報告されており、それらの成分の寄与も推定される[20]。

さらに“がんロコモ”に影響を与える運動器への影響として骨の劣化がある。がん患者の骨折リスクは、これまであまり注意が払われてこなかった症状であるが、例えば股関節を骨折した患者では、がんの進行にかかわらず、1年以内の死亡率が20%と高いレベルであることが報告されており、理由の一部には、運動性低下と続く合併症があると考えられている[21]。骨量減少を引き起こす原因としては、がんに起因するものもあるが、抗がん剤治療やホルモン療法、放射線療法など、多くのがん治療が骨密度の低下を引き起こし、骨を弱くする傾向にあることが知られている。このため、治療中の患者では骨折リスクが高まることが知られており、生活の質に深刻な影響を与える可能性が指摘されている[22]。

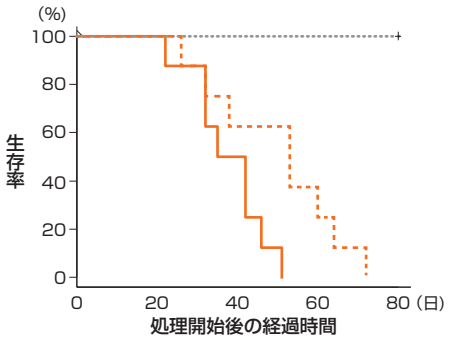
抗がん剤の持続投与に伴う骨の劣化では、製剤が骨形成に関わるホルモンを減衰させ、その毒性が骨形成細胞に直接に影響を与えることが推定されている。さらに、栄養状態の低下は、筋肉だけでなく、骨の健康にとっても致命的であることが知られている[23,24]。前回報告のように抗がん剤投与中は、栄養不良になりがちであり、ビタミンDやカルシウム、各種ミネラル、タンパク質など、健康な骨の維持に必要な栄養素の不足に陥るため、骨強度の低下も進行してしまうと考えられる。その一方で、人養は抗がん剤治療中の食欲を支持し[5,25]、また腸管に作用し栄養吸収性を高める[26]ことで栄養不良を改善することが報告されているため、骨密度・骨厚の低下を抑制できたのではないかと考えられる。さらに、がん治療ではないが過去の臨床研究において、老化性の骨粗鬆症の患者の骨密度の低下を抑制したという報告もあるため[27]、骨形成・維持経路に人養が直接影響を与えている可能性も考えられる。

最後に、抗がん剤の継続投与による生体への傷害性と人養による保護効果を評価するため、生存率の評価を行ったが、抗がん剤投与群に比べ人養併用投与群で生存日数の有意な延長が確認された(**図4**)。今回のモデルは、担がんモデルではないため、この人養の効果は純粋に抗がん剤の傷害性に対する保護作用、または体へのダメージに対する回復促進作用と考えられる。人養は既に臨床において、抗がん剤による貧血や免疫低下を引き起こす骨髄抑制や、食欲不振、重度な疲労感、末梢の痺れ・肝障害などの有害事象に対して有用性が確認されており、標準的な化学療法と併用することで、体力を維持させて治療の完遂を助け、生命予後を改善すると考えられる。

本研究においては、がんの化学療法時の人養の継続的な投与が、治療による運動器障害を原因とする“がんロコモ”の発症に対して、効果的な支持療法である可能性を示した。

今後、“がんロコモ”の改善を補助することによる、患者のQOL維持への寄与が期待される。

図4　抗がん剤長期投与後の生存率に対する人参養栄湯の効果



n=8、Logrank **P < 0.01
Median Survival (day)：NT>80、CDDP 38.5、CDDP+NYT 53.1

【参考文献】
1) 国立がん研究センター: 最新がん統計・がん罹患者 がん情報サービス, 2020
2) Prado CM, et al.: Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. Clin Cancer Res 15: 2920-2926, 2009
3) Prado CM, et al.: Body composition as an independent determinant of 5-fluorouracil-based chemotherapy toxicity. Clin Cancer Res 13: 3264-3268, 2007
4) 緒方直史 ほか: がんロコモの概念と意義 The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine 57: 284-288, 2020
5) 千葉殖幹 ほか: 抗がん剤使用に伴う食欲不振に対する人参養栄湯の効果およびその機序 phil漢方 80: 22-26, 2020
6) 元雄良治 ほか: 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
7) Suzuki T, et al.: Effect of ninjin'yoeito and ginseng extracts on oxaliplatin-induced neuropathies in mice. J Nat Med 71: 757-764, 2017
8) Risa T, et al.: Ninjin'yoeito Alleviates Neuropathic Pain Induced by Chronic Constriction Injury in Rats Front Nutr 4: 525629, 2021
9) Masuo Y, et al.: A novel method for counting spontaneous motor activity in the rat. Brain Res Brain Res Protoc 1: 321-326, 1997
10) 千葉殖幹 ほか: 癌の化学療法に伴う栄養不良に対する人参養栄湯の効果 第69回日本東洋医学会抄録 O-225: 2017
11) 服部哲也 ほか: 栄養状態の横隔膜筋力およびその組織化学的所見に及ぼす影響についての実験的研究 Medical journal of Kobe University 51: 205-213, 1990
12) 上住聡芳 ほか: 老化や疾患における骨格筋の萎縮と治療への応用 基礎老化研究 34: 5-11, 2010
13) Bodine SC, et al.: Akt/mTOR pathway is a crucial regulator of skeletal muscle hypertrophy and can prevent muscle atrophy in vivo. Nat Cell Biol 3: 1014-1019, 2001
14) Lang CH, et al.: Skeletal muscle protein balance in mTOR heterozygous mice in response to inflammation and leucine. Am J Physiol Endocrinol Metab 298: E1283-1294, 2010
15) Foletta VC, et al.: The role and regulation of MAFbx/atrogin-1 and MuRF1 in skeletal muscle atrophy. Pflugers Arch 461: 325-335, 2011
16) Kim KY, et al.: Muscle-protective effects of Schisandrae Fructus extracts in old mice after chronic forced exercise. J Ethnopharmacol 212: 175-187, 2018
17) Choi H, et al.: Anti-Aging Effects of Schisandrae chinensis Fructus Extract: Improvement of Insulin Sensitivity and Muscle Function in Aged Mice. Evid Based Complement Alternat Med 2019: 5642149, 2019
18) Geng Z, et al.: Astragalus polysaccharide, a component of traditional Chinese medicine, inhibits muscle cell atrophy (cachexia) in an in vivo and in vitro rat model of chronic renal failure by activating the ubiquitin-proteasome pathway. Exp Ther Med 14: 91-96, 2017
19) Takamura Y, et al.: Effects of Aerobic Exercise Combined with Panaxatriol Derived from Ginseng on Insulin Resistance and Skeletal Muscle Mass in Type 2 Diabetic Mice. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 63: 339-348, 2017
20) Go GY, et al.: Ginsenoside Rg1 from Panax ginseng enhances myoblast differentiation and myotube growth. J Ginseng Res 41: 608-614, 2017
21) MD K, et al.: Prevention of bone loss in cancer patients Journal of MD Anderson Oncolog 6: 7, 2016
22) Guise TA: Bone loss and fracture risk associated with cancer therapy. Oncologist 11: 1121-1131, 2006
23) Tucker KL: Osteoporosis prevention and nutrition. Curr Osteoporos Rep 7: 111-117, 2009
24) Palacios C: The role of nutrients in bone health, from A to Z. Crit Rev Food Sci Nutr 46: 621-628, 2006
25) 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
26) 唐方 ほか: 加齢に伴うマウスの小腸粘膜の変化に対する漢方薬の作用 日東医誌 48: 7-15, 1997
27) 林 天明 ほか: 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人参養栄湯の有用性の検討 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003

お詫びと訂正

phil漢方 80号(2020年4月1日発刊号)に掲載された漢方臨床レポート「浮腫を併発した不妊女性に対する柴苓湯の臨床効果」におきまして、表2 柴苓湯内服後 月経周期の変化(p.11)に誤植がございました。

ご愛読をいただいております諸先生、ご執筆いただきました中山毅先生にご迷惑をおかけしたことをお詫びし、ここに訂正いたします。

誤植の箇所と訂正後の箇所は以下のとおりです。

【誤】

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

【正】

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		7	8	5
	39～60		5	7	9