

phil 漢方

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第8回)

がん支持・緩和療法における 人参養栄湯への期待

～人参養栄湯がこれからの医療に
果たす役割と可能性～

漢方臨床レポート

- ▶ オラパリブ維持療法中の倦怠感に対し
人参養栄湯が奏効した3症例
- ▶ 不妊女性の貧血傾向や不定愁訴に対する
人参養栄湯および鉄補充の有用性
- ▶ 排卵障害を有する挙児希望症例に対する
クロミフェン療法の柴苓湯併用効果の検討

CONTENTS

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第8回)

がん支持・緩和療法における 人參養栄湯への期待

～人參養栄湯がこれからの医療に果たす役割と可能性～ … 3

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長 高橋 隆二

▶ 漢方臨床レポート

オラパリブ維持療法中の倦怠感に対し 人參養栄湯が奏効した3症例 … 10

大阪医科薬科大学 産婦人科 藤原 聡枝

不妊女性の貧血傾向や不定愁訴に対する 人參養栄湯および鉄補充の有用性 … 13

空の森クリニック 中島 章

排卵障害を有する挙児希望症例に 対するクロミフェン療法の 柴苓湯併用効果の検討 … 16

産婦人科クリニックさくら

桜井 明弘、佐野 麻利子、桜井 加那子、相澤 知美

▶ BASIC RESEARCH

人參養栄湯による 間葉系幹細胞を介した老化抑制 … 18

隠岐 勝幸¹⁾、吉原 誠一¹⁾、梁 夏恩¹⁾、

高橋 隆二²⁾、乾 明夫³⁾

1) 株式会社バイオミメティクスシンパシーズ 研究開発部

2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

3) 鹿児島大学大学院 歯学総合研究科 漢方薬理学講座

▶ 当院における漢方診療の実際 入院患者さんの栄養サポートに 人參養栄湯を応用 … 22

社会福祉法人 恩賜財団済生会支部 神奈川県済生会横浜市東部病院

患者支援センター長 兼 栄養部部長 谷口 英喜

phil漢方
No. 84

(2021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くださいませようをお願い申し上げます。

がん支持・緩和療法における 人參養栄湯への期待

～人參養栄湯がこれからの医療に
果たす役割と可能性～



▶ プロフィール **高橋 隆二** 先生 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

1995年 九州大学大学院 薬学研究科 修了
1995年 鐘紡株式会社 入社
2014年 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長
現在に至る。

わが国におけるがん患者の増加は著しく、現在ではがんの新規患者は年間の出生数を上回っている。がん治療法の進歩は目覚ましく、がん患者の生命予後は近年、飛躍的に向上しているが、一方でがん生存者の増加は著しい。しかも、がん生存者のADL・QOLは治療の継続や終末期の治療・介護にも大きく影響することから、その対策はより大きな課題となることが予想される。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第8回は、クラシエ製薬株式会社 漢方研究所所長の高橋隆二先生に、同研究所で研究を進めておられる抗がん化学療法に伴う食欲不振および“がんロコモ”の発症に対する人參養栄湯の効果を中心に研究成果をご紹介いただき、人參養栄湯の可能性と今後の研究の方向性についてお伺いした。

健康寿命の延伸に向けて関心が
高まっているフレイルと人參養栄湯

— 健康寿命を延伸させるためにフレイルへの新たな介入
方法の開発に期待が寄せられています。

高橋 高齢化が急速に進行しているわが国において、予防医学の立場からサルコペニアを基礎としたフレイル (frailty) が注目されています。フレイルは加齢に伴うさまざまな臓器機能の変化や恒常性・予備能力の低下によって

健康障害に対する脆弱性が増加した状態であり、「健康」と「要支援・要介護」の中間に位置付けられます。しかも、「要支援・要介護」の状態から「健康」の状態に戻ることは困難なことから、フレイルへの適切な介入が健康寿命の延伸にもつながると考えられています。

欧米諸国もわが国と同様に高齢化の進展は大きな問題となっています。このような状況において注目されているのがGeroprotector (老化防止薬) の開発です。多くの疾患に細胞老化が関与するのであれば、細胞老化を制御することで疾患を予防・治療し、健康寿命を延伸させようという考

がん支持・緩和療法における人參養栄湯への期待～人參養栄湯がこれからの医療に果たす役割と可能性～



え方であり、今後、わが国でもGeroprotectorを含めた新たな介入方法の検討が進められることに期待が寄せられています。

― フレイルへの介入手段の一つに漢方が注目されています。

高橋 フレイルは漢方医学的には「未病」の病態であり、フレイルへの介入の手段として漢方薬が注目されています。漢方薬は多成分系を特徴としているので、さまざまな病態にも一剤で対応できる可能性があり、多面的な要因を有するフレイルに対する介入手段としての期待は大きいと思います。

フレイル漢方薬理研究会では、気血双補の効能を有する人參養栄湯に着目して、人參養栄湯のフレイル病態に対する臨床的有用性の検討ならびに人參養栄湯およびその構成生薬を用いた科学的作用機序の解明を進めています。人參養栄湯の効能は「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、フレイルでみられるような体力が低下した高齢患者さんに処方されることが多いことから、フレイルの病態に対する有用性が考えられます。すでに本研究会の相良博典先生(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)はCOPD患者さんのフレイルに¹⁾、寺山靖夫先生(医療法人社団健育会 湘南慶育病院)は脳卒中患者さんのフレイルに対する人參養栄湯の有用性について報告されています²⁾。

われわれは手始めにフレイルが“加齢に伴う”点に注目して、ヒト早発性老化症候群モデル(Klotho/Jcl: 以下、クロトーマウス)を用いて、人參養栄湯がクロトーマウスの生存率と老化表現型に及ぼす影響について検討しました^{3, 4)}。

― クロトーマウスとはどのようなマウスなのか。

高橋 クロトーマウスは α -クロトー遺伝子の発現が欠如し

たマウスです。3～4週齢までは正常に成長しますが、それ以降は成長の遅延が観察されて徐々に不活発となり衰弱し、成熟前の8～9週齢で死亡するという特徴があり、平均寿命は60.7日齢と短命です。

その他にも運動機能減少症および歩行障害、生殖器および胸腺の萎縮、動脈硬化、異所性カルシウム沈着、骨粗鬆症、皮膚萎縮、生殖細胞の成熟阻害、肺気腫、下垂体異常などがあります。ただし、非常に寿命が短いため、がんはみられません。

― クロトーマウスを用いた検討の結果についてご紹介をお願いします。

高橋 クロトーマウスを用いて人參養栄湯の寿命延長効果を検討したところ、人參養栄湯の投与によって生存期間が有意に延長することを確認しました(図1)。

次に、未治療群の生存率が50%未満となった時点での摂餌量、体重、各種臓器・組織重量および血清中の白血球数を測定しました。摂餌量と体重は野生型に比べて未治療群では有意に減少しましたが、人參養栄湯3%混餌投与群ではいずれの減少も有意に抑制しました(図2)。臓器重量については、未治療群で精巣・胸腺・脾臓の萎縮と心肥大がみられましたが、人參養栄湯3%混餌群では有意な改善が認められました。

また、血清中の総白血球数には人參養栄湯投与による影響はなかったのですが、単球およびリンパ球(T細胞、B細胞、NK細胞)数は未治療群で認められた減少を人參養栄湯投与群では有意に抑制し、白血球中の単球・リンパ球・顆粒球の組成比は、人參養栄湯投与群では野生型と同程度を維持することを確認しました(図3)。この結果から、人參養栄湯は低下した免疫機能の改善効果を有する可能性が考えられました。

― 老化に伴う筋肉量の低下に対し、人參養栄湯はどのような影響がありましたか。

高橋 フレイル・サルコペニアは筋肉量の減少を伴います。そこで人參養栄湯がクロトーマウスの筋肉量に及ぼす影響について、速筋が多いといわれる腓腹筋と遅筋が多いといわれるヒラメ筋の重量を測定しました。未治療群では腓腹筋、ヒラメ筋はともに萎縮がみられましたが、人參養栄湯3%混餌群では萎縮の軽減効果が確認されました(図4)。

さらに、人參養栄湯が筋タンパク質の合成系と分解系にどのように関与しているのかを調べたところ、人參養栄湯は筋タンパク質合成因子である4E-BP1の発現を有意に促進し、筋タンパク質分解に関与するAtrogin-1とMuRF-1の発現を有意に抑制しました。つまり、人參養栄湯は筋タン

パク質の分解系を抑制しながら合成系を活性化することで、筋肉合成を促進していると考えられました。

今回の検討の結果から人參養栄湯は“加齢に伴う”さまざまな変化を改善し、それらの結果として延命に寄与している可能性が示唆されました。人參養栄湯がフレイルに対して有用である可能性が見出されたと言えると思います。

II がん支持療法としての 人參養栄湯の可能性

— がん患者さんの増加に伴い“がんとの共存”に注目する 必要があります。

高橋 高齢化の進展は、がん患者さんの増加にもつながっています。わが国のがん新規罹患患者数は経年的に増加が続いており、すでに100万人/年を超えています。

抗がん化学療法は外科手術、放射線療法とともにがん治療の根幹をなしています。しかし、抗がん化学療法は患者

さんの全身状態に大きな負担がかかるため、多くの患者さんにQOLの低下がみられます。それだけではなく、抗がん化学療法による重篤な副作用によって治療を断念せざるをえないケースも多くあります。

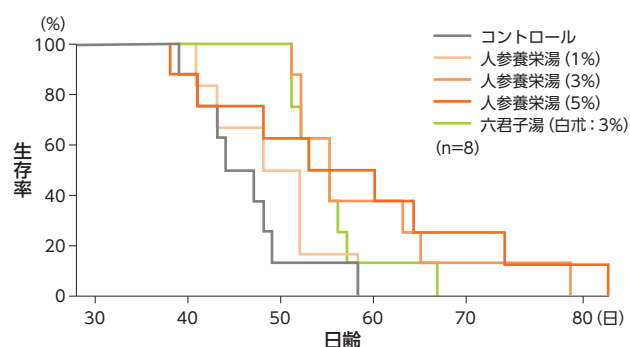
抗がん化学療法の副作用症状は多岐にわたりますが、中でも食欲不振は非常に多くみられる症状の一つです。しかも、食欲不振はがん悪液質症状と相まって、患者さんの栄養状態の悪化に影響を及ぼすことから、食欲不振を制御することはがん治療における重要な課題の一つと考えられます。

そこで、“がんとの共存”において人參養栄湯がどのような役割を果たすのかを検討するため、抗がん化学療法に伴う食欲不振に対する効果を、白金系抗がん剤(シスプラチン)を使用したモデルを用いて検討しました⁵⁾。

— ご検討の結果についてご紹介をお願いします。

高橋 シスプラチン投与によって、摂餌量、体重は未処理群に比して有意に低下しましたが、人參養栄湯の併用でそ

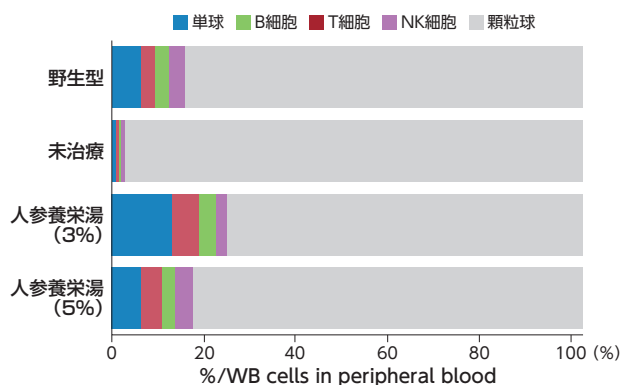
図1 | 人參養栄湯のフロート欠損マウスにおける寿命延長効果



コントロール群の全生存期間は46.1日であったが、人參養栄湯3%混餌投与群は59.3日、5%混餌投与群は55.3日であり、人參養栄湯の投与によって生存期間は有意に延長した。

乾明夫、高橋隆二: phil漢方 82: 24-27, 2021

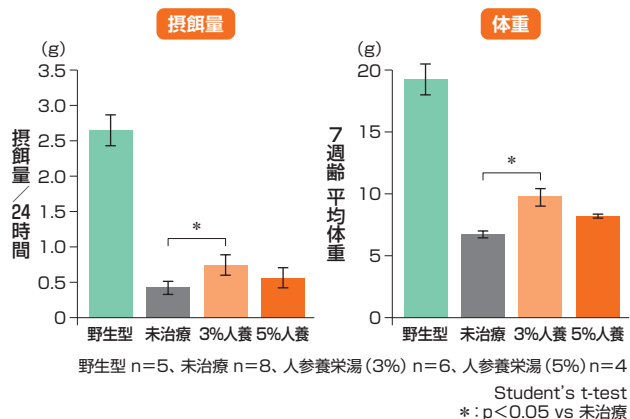
図3 | 白血球中の単球・リンパ球構成比に対する人參養栄湯の効果



白血球中の単球・リンパ球・顆粒球の組成比は、人參養栄湯投与群では野生型と同程度を維持することを確認した。

乾明夫、高橋隆二: phil漢方 82: 24-27, 2021

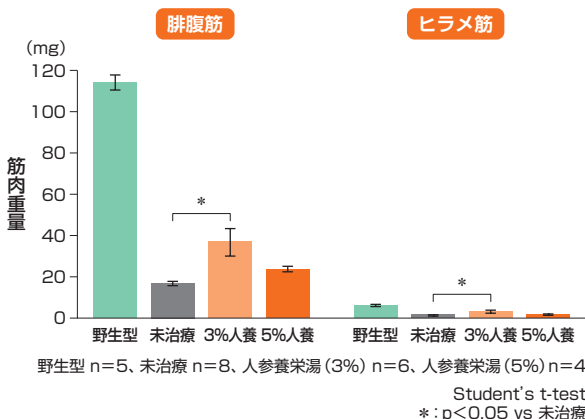
図2 | 摂餌量と体重に対する人參養栄湯の効果



摂餌量と体重は野生型に比べて未治療群では有意に減少したが、人參養栄湯(3%混餌投与群)は摂餌量、体重の減少を有意に抑制した。

高橋隆二 ほか: 日本心療内科学会誌 22: 16-19, 2018

図4 | 筋肉量に対する人參養栄湯の効果



未治療群では腓腹筋、ヒラメ筋はともに萎縮がみられたが、人參養栄湯(3%混餌投与群)による萎縮の軽減効果が確認された。

高橋隆二 ほか: 日本心療内科学会誌 22: 16-19, 2018

がん支持・緩和療法における人參養栄湯への期待～人參養栄湯がこれからの医療に果たす役割と可能性～

の低下は有意に抑制され、全身栄養マーカーである血漿総アルブミン値の低下も有意に回復しました(図5)。人參養栄湯はシスプラチン投与による食欲不振を改善しただけでなく、全身状態の改善にも寄与している可能性が示唆されたのです。

さらに人參養栄湯がどのような機序で食欲を増進したのかを、唯一の末梢食欲ホルモンである血漿中のアシルグレリンおよびその不活性化体であるデスアシルグレリンを指標に検討したところ、シスプラチン投与で低下したアシルグレリン・デスアシルグレリン、および総グレリンは人參養栄湯の併用によって有意に改善しました(図6)。

次に、人參養栄湯の食欲増進効果におけるグレリン受容体への関与について検討するため、グレリン受容体拮抗薬(JMV2959)を用いて検討したところ、JMV2959は人參養栄湯の併用による食欲増進効果を打ち消すことが確認されました。この結果から、シスプラチン投与による食欲低下に対する人參養栄湯の改善効果はグレリン受容体を介している可能性が示唆されました。ただし、JMV2959の投与量を増量しても効果が完全に消失しなかったことから、グレリン受容体以外の経路を介して作用していることも考えられました。

― 矢田俊彦先生、上園保仁先生も食欲不振に対する人參養栄湯の作用メカニズムについて報告されています。

高橋 本研究会の矢田俊彦先生(関西電力医学研究所 統合生理学研究センター)は、人參養栄湯はグレリン応答性NPYニューロンだけでなくグレリン非応答性NPYニューロンも活性化して効果を発揮していることを確認されています⁶⁾。また、上園保仁先生(東京慈恵会医科大学 支持療法疼痛制御研究室)は、人參養栄湯の食欲増進効果はオレキシン1受容体の活性化を介して作用していることを報告されています⁷⁾。

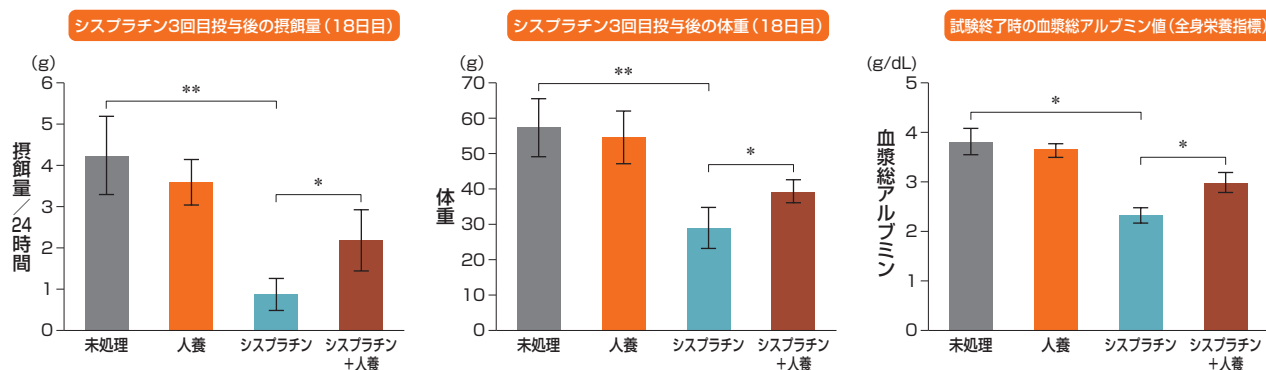
このように人參養栄湯は複数の経路を使いながら、食欲の増進および食欲抑制の解除を行っていると考えられます。

III がん口コモに対する人參養栄湯の可能性

― 最近ではがん口コモの概念が注目されています。

高橋 近年のがん治療の目覚ましい進歩によって、がんの治療を行いながら生活をされているがん患者さんが著しく増加していることから、治療継続中のがん患者さんの疼痛管理と運動能の維持・改善によるADL・QOLの維持・向上

図5 | 人參養栄湯のシスプラチン投与後 摂餌量・体重・血漿アルブミン値に及ぼす影響

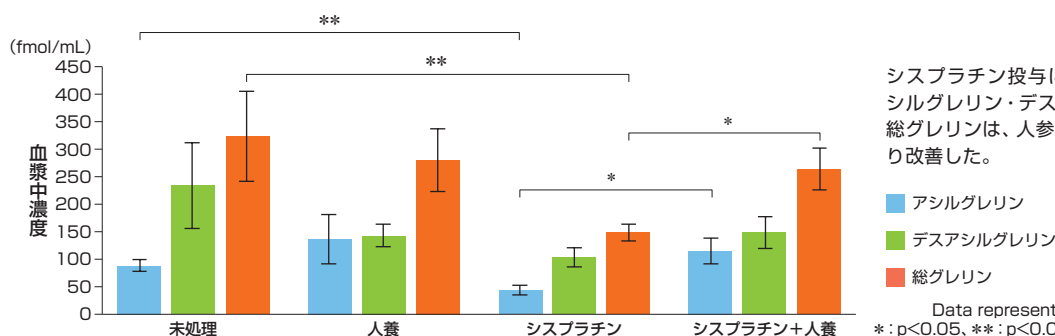


シスプラチン投与群では摂餌量、体重は未処理群に比して有意に低下したが、人參養栄湯併用群ではその低下が有意に抑制され、血漿総アルブミン値の低下も有意に回復した。

Data represent mean±SEM, n=6-10
*: p<0.05, **: p<0.01 Student's t-test

千葉殖幹、高橋隆二 ほか: phil漢方 80: 22-25, 2020

図6 | 人參養栄湯のシスプラチン投与後血漿中グレリン濃度に及ぼす影響



シスプラチン投与により低下したアシルグレリン・デスアシルグレリン・総グレリンは、人參養栄湯の併用により改善した。

■ アシルグレリン
■ デスアシルグレリン
■ 総グレリン

Data represent mean±SEM, n=5
*: p<0.05, **: p<0.01 Student's t-test

千葉殖幹、高橋隆二 ほか: phil漢方 80: 22-25, 2020

が重要な課題となります。

このような背景から日本整形外科学会では2018年に「がん口コモティブシンドローム」(がん口コモ)という疾患概念を提唱し、がん患者さんの運動器マネジメントの重要性について啓発活動に取り組んでいます。

そこでわれわれは、先にご紹介したシスプラチンのモデルを用いた研究を再解析して、抗がん化学療法による活動性や筋肉・骨などの運動器の障害および最終的な生存率に対して、人參養栄湯の持続投与がどのような影響を与えるかを検討しました⁸⁾。

一人參養栄湯の投与によってどのような効果が得られましたか。

高橋 シスプラチン投与30日後に生存しているマウスの暗期(20:00~翌5:00)の自発運動量を自発運動量の測定システムを用いて検討したところ、未処理群に比してシスプラチン投与群では自発運動量は有意に低下しましたが、人參養栄湯の併用によってその低下は有意に抑制されました(図7)。

筋肉量については、シスプラチン投与によって腓腹筋、ヒラメ筋の有意な萎縮がみられましたが、人參養栄湯の併用によって腓腹筋量に有意な改善が認められました(図8)。

次に、下肢骨の状態をCTスキャナで評価したところ、シスプラチン投与群では下肢の骨密度は有意に低下し、骨厚も有意に減少しましたが、人參養栄湯の併用によって骨の劣化の顕著な抑制が認められました(図9)。

一人參養栄湯は“がん口コモ”に有用といえますか。

高橋 われわれの検討の結果から、抗がん化学療法を継続中の患者さんの、治療による運動器障害を原因とする“がん口コモ”の発症に対して人參養栄湯は効果的な支持療法になりうると考えられました。

さらに本研究では、抗がん剤の継続投与による生体への傷害性と人參養栄湯による保護効果を評価するために生存率の評価も行いましたが、抗がん剤投与群の50%生存日が38.5日であったのに対して人參養栄湯併用群では53.1日であり、生存日数の有意な延長が認められました。本研究で用いたモデルは担がんモデルではないことから、人參養栄湯の効果は純粋に抗がん剤の生体へ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効果であると考えられます。

一人參養栄湯は“がん支持・緩和療法”に人參養栄湯は有用ですか。

高橋 われわれの検討の結果から、人參養栄湯はがん支持・緩和療法に有用である可能性が見出されたと考えています。

図7 | シスプラチン投与後の自発運動量に対する人參養栄湯の効果

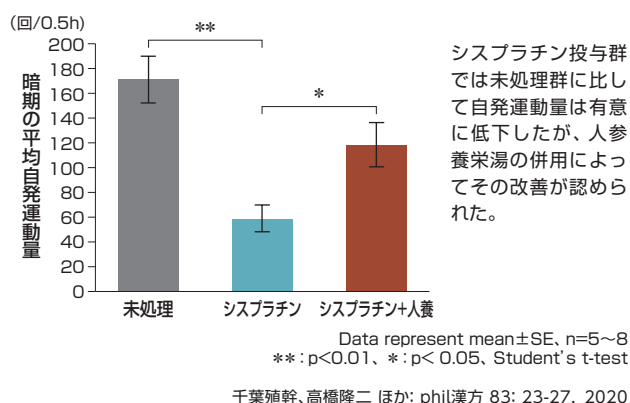


図8 | シスプラチン投与による筋肉湿重量減少に対する人參養栄湯の効果

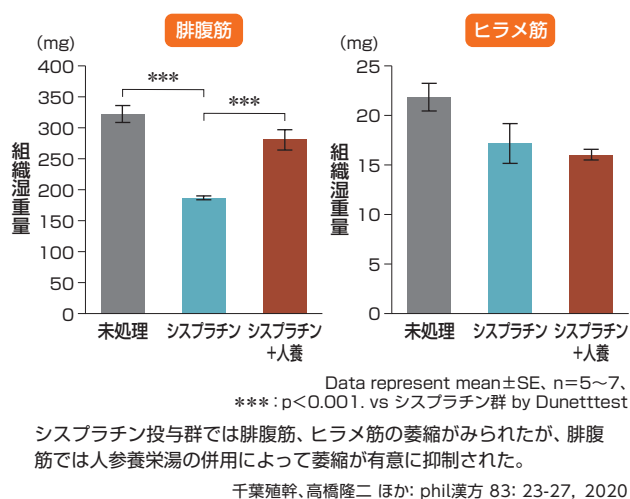
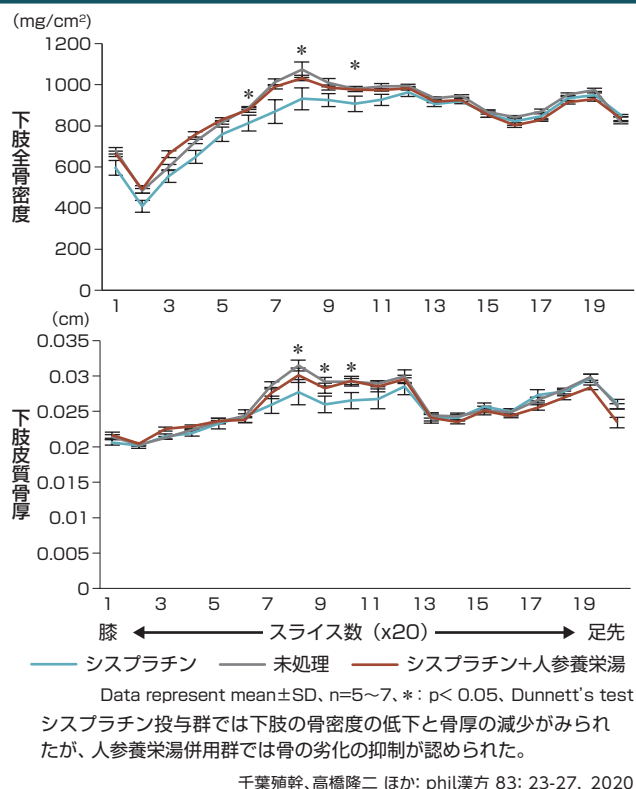


図9 | シスプラチン投与後の下肢骨密度に対する人參養栄湯の効果



がん支持・緩和療法における人參養栄湯への期待～人參養栄湯がこれからの医療に果たす役割と可能性～

さらに、本研究会の大澤匡弘先生(名古屋市立大学大学院薬学研究科 神経薬理学分野)は、がん悪液質モデルを用いた検討で、人參養栄湯がタンパク合成系のシグナルを回復することを確認され、骨格筋萎縮を改善する可能性があることを報告されています⁹⁾。

がんの病態と抗がん化学療法によるフレイルのいずれにも人參養栄湯が有用であり、がん患者さんのフレイルに対する介入方法としての可能性が示唆されたものと考えています。

IV

人參養栄湯がこれからの医療にどう貢献していくか

Ⅰ— 今後のご研究の方向性をお教えてください。

高橋 本研究会では、代表世話人の乾明夫先生(鹿児島大学大学院歯学総合研究科 漢方薬理学講座)の強力なリーダーシップの下、世話人の諸先生を中心にフレイルに対する人參養栄湯の有用性に関する研究を様々な角度から進めておられます。すでに報告されている結果から、人參養栄湯がフレイルに対して多面的な効果を有している可能性が示されており、人參養栄湯はフレイルのいろいろな状態に適応するという感触を得ています。

基礎研究においては、一般的に若齢マウスでの検討結果が多く報告されていますが、われわれは自然加齢した老齢マウスを用いた研究を進めながら、より臨床研究につながるような研究を進めたいと考えています。

今後のテーマとしては、すでに臨床研究が進んでいる

COPDに加え¹⁾、ご紹介したがん病態、さらに丸中良典先生(一般財団法人 京都工場保健会)が報告されている糖尿病の病態におけるフレイルも視野に入れながら¹⁰⁾、さらに研究を進めたいと考えています。

フレイル漢方薬理研究会では基礎・臨床のそれぞれのご専門のお立場から、人參養栄湯について多面的に検討され、人參養栄湯のエビデンスが着実に蓄積されています。われわれも本研究会を通じてフレイルに対する人參養栄湯の作用に関するエビデンスを集積し、世の中に広く情報発信をすることで、多くの方々の健康長寿に少しでも貢献したいと考えています。

【参考文献】

- 1) Hirai K, Sagara H, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. J Altern Complement Med. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.
- 2) 寺山靖夫 ほか: 高齢者の転倒に対する人參養栄湯の後方視的研究. phil漢方 78: 16-19, 2019
- 3) 高橋隆二 ほか: 人參養栄湯のマウス生存期間および老化表現型への影響. 日本心療内科学会誌 22: 16-19, 2018
- 4) 乾 明夫、高橋隆二: クロトー欠損マウスにおける補剤の寿命延長効果. phil漢方 80: 24-27, 2021
- 5) 千葉殖幹、高橋隆二 ほか: 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. phil漢方 80: 22-25, 2020
- 6) Goswami C, Yada T, 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
- 7) Miyano K, Ohshima K, Uezono Y, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. Front. Nutr. doi: org/10.3389/fnut. 2020. 00005
- 8) 千葉殖幹、高橋隆二 ほか: 抗がん剤治療に伴う“がんロコモ”の発症に対する人參養栄湯の効果. phil漢方 83: 23-27, 2021
- 9) Ohsawa M, et al.: Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. Front Pharm . 2018 Nov 30; 9: 1400
- 10) Hosogi S, Marunaka Y, et al.: Improvement of Diabetes Mellitus Symptoms by Intake of Ninjin'yoeito. Front Nutr. 2018 Nov 27; 5: 112. doi: 10.3389/fnut.2018.00112

取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真: 川島孝則

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 歯学総合研究科
漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

現代医学の最たる目標は、老化関連疾患の予防と治療であり、生物時計の逆回し(若返り)が注目を集めている。老化関連疾患には、フレイル、癌、心血管疾患、肥満・糖尿病、認知症、呼吸器(COPD)や腎疾患など多くの病態が挙げられる。コロナウイルスなどの感染症もここに含まれ、Geroprotector(老化防止薬)の標的となっている。

クラシエ漢方研究所では、老化、癌、糖尿病などのモデル動物を用いながら、臨床への橋渡し研究を精力的に進められてきた。クロトー欠損マウスは病的老化モデルであり、ヒトの老化を反映する。クロトー蛋白の発現が多い家系(ヘテロミュータント)は長寿であり、アポE4によるアルツハイマー病の発症を抑制する。このモデル動物に対し、人參養栄湯は30%近い寿命延長をもたらし、また免疫強化や腸上皮幹細胞

の増加、サルコペニアやテロメア短縮の改善など、老化防止薬として効果を発現した。

一方癌モデルにおいては、シスプラチンによるグレリン低下、食欲不振、サルコペニア、身体活動量低下などを改善し、シスプラチンの毒性を緩和した。抗癌剤に伴う食欲不振・体重減少は、二次性悪液質とも呼ばれる。人參養栄湯は悪液質以外にも、癌の疲労、痛み、抑うつなどに効果を示すことが知られている。超高齢社会を迎え、癌患者の高齢化、フレイル合併など、癌支持療法が益々重要となっている。

日常臨床において、高齢者のポリファーマシーを危惧するのは、私だけではあるまい。高齢者に優しい漢方薬の臨床応用に向けて、現代医学の技術や知識を駆使し、さらなるエビデンスの構築を進めていきたいものである。

オラパリブ維持療法中の倦怠感に対し 人參養栄湯が奏効した3症例

大阪医科薬科大学 産婦人科(大阪府) 藤原 聡枝

Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) 阻害薬のオラパリブは、プラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法、BRCA遺伝子変異陽性進行卵巣癌の初回治療後の維持療法の効能を有しており、卵巣癌治療に広く用いられている抗悪性腫瘍剤である。一方で、貧血や好中球減少などの血液毒性、倦怠感や食欲不振などの非血液毒性症状の有害事象の発症が認められることから、治療継続困難例もある。そこで、オラパリブの内服開始後に倦怠感を認めた3症例に人參養栄湯を併用したところ、非血液毒性の症状が改善し、オラパリブの長期間の内服が可能となった症例を経験した。

Keywords 卵巣癌、オラパリブ、倦怠感、人參養栄湯

緒言

近年、Poly [ADP-ribose] polymerase (PARP) 阻害薬の登場により卵巣癌治療は大きな変遷を遂げている。PARP阻害薬の有効性は複数の第Ⅲ相試験において、初回進行症例および再発症例で実証されている。本邦では2018年1月にPARP阻害薬であるオラパリブが、プラチナ感受性再発卵巣癌に対する維持療法として保険収載された。その後、2019年6月にBRCA遺伝子変異陽性進行卵巣癌の初回治療後の維持療法として追加承認され、実臨床で広く用いられている。一方で、オラパリブによって起こる倦怠感、内服開始初期に高頻度で起こり、QOL低下の原因となる有害事象であるが、症状緩和に有効な薬剤が明らかではなかった。

今回、オラパリブ内服開始後に認めた倦怠感に対し、人參養栄湯により症状改善がはかれた3例を経験したので報告する。

症例

【症例1】54歳、女性、PS0

【主 訴】 食欲不振、倦怠感、味覚異常

【現病歴】 X年9月 卵巣癌ⅢC期(組織型：高異型度漿液性癌)に対し、Primary Debulking Surgery (PDS)を行い、残存腫瘍なく手術終了した。術後補助化学療法としてパクリタキセル・カルボプラチン併用(TC)療法を行い、寛解状態で初回治療を終了した。X+2年1月 初回治療終了から7ヵ月経過時に腹膜播種が出現し、プラチナ感受性再発

卵巣癌と診断した。TC療法4コース施行でRECIST評価における完全奏効(CR)に至り、オラパリブ維持療法を開始した。維持療法開始時より、Grade1の倦怠感、食欲不振、味覚異常が出現し、6週間時にはGrade3の好中球減少症が出現したため、オラパリブ休薬のうえ、クラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日(以下、人參養栄湯)の内服を開始した。

【経 過】 オラパリブ休薬後、人參養栄湯内服から1週間で好中球減少症は軽快し、食欲不振は消失した。しかし、同時にGrade3の貧血が出現したため輸血を行った。血液毒性の回復を確認し、オラパリブ内服を再開した。オラパリブ開始から2ヵ月、人參養栄湯内服開始から1ヵ月経過時に倦怠感、味覚異常はGrade1から0に回復した。オラパリブ開始、4ヵ月、6ヵ月時にGrade3の貧血が出現したため、それぞれ輸血を施行しオラパリブを減量のうえ内服継続を行った。その後、オラパリブ内服12ヵ月で病変増悪による内服中止に至るまで人參養栄湯の併用を行ったが、倦怠感、食欲不振、Grade3以上の貧血、好中球減少は認めなかった(図1)。

【症例2】72歳、女性、PS1

【主 訴】 倦怠感、食欲不振

【現病歴】 X年7月に卵巣悪性腫瘍疑いに対し審査腹腔鏡検査を行った。PDS不能と判断し腹膜生検のみ行ない、卵巣癌ⅢC期(組織型：高異型度漿液性癌)と診断した。術前化学療法としてTC療法を開始した。4コース終了時に部分奏効(PR)と診断し、Interval Debulking Surgery (IDS)を行い、残存腫瘍なく手術終了となった。術後再度

化学療法を行ったが、Grade2の倦怠感とGrade4の好中球減少、血小板減少のため治療継続困難と判断し、術後3コース予定としていた化学療法を1コースのみで治療終了となった。最終プラチナ製剤投与から9ヵ月経過時に腹膜播種が出現し、プラチナ感受性再発卵巣癌と診断した。TC療法を4コース施行し部分奏効(PR)の評価を得たため、オラパリブ維持療法開始とした。再発後化学療法施行時は、一度血液毒性のため減量を要した。オラパリブ維持療法開始から1ヵ月経過時、貧血はGrade1と著しい低下を認めないものの、Grade3の好中球減少、倦怠感と食欲不振の出現、PS1へと低下があり、人參養榮湯の内服を開始した。

【経過】 人參養榮湯内服開始後、2週間時に倦怠感がGrade2から1、食欲不振がGrade1から0へと回復を認めた。血液検査では好中球減少がGrade3からGrade1への回復を確認した。さらに、人參養榮湯内服1ヵ月時には倦怠感は消失した。この際、倦怠感のためPSは1へと低下を認めていたが、PS0へと回復を認めた。オラパリブ内服から4ヵ月時にGrade3の貧血が出現したため輸血を行ったが、その後Grade3を超える血液毒性の出現は認めなかった。一時は倦怠感と食欲不振の増悪に伴いオラパリブ内服継続困難となることが懸念されたが、その後は原疾患の病変増悪が認められるまでの約12ヵ月間の内服維持が可能であった(図2)。

【症例3】69歳、女性、PS1

【主訴】 倦怠感

【現病歴】 X年3月卵巣癌ⅢC期(高異型度漿液性癌)に対し、PDSを行い残存腫瘍なく手術終了となった。術後補助療法として、TC療法を6コース行い治療終了とした。X+3年1月に骨盤内および傍大動脈リンパ節に再発を認め、再度TC療法を開始した。4コース投与しPRの評価を得たため、オラパリブ維持療法へ移行した。内服開始2週間でGrade2の倦怠感、Grade1の食欲不振、6週間時にGrade3の貧血及び好中球減少が出現し、オラパリブ休薬のうえ輸血を行った。休薬後2週間経過で好中球減少の回復がみられたが、倦怠感Grade1が持続していたため、オラパリブの内服再開と同時に人參養榮湯の内服を開始した。

【経過】 人參養榮湯内服開始より2週間で、倦怠感はGrade1から0に回復を認めた。オラパリブ内服から12週、人參養榮湯内服から4週間経過時には、食欲不振もGrade1から0に回復を認めた。その後も人參養榮湯は内服継続と

した。オラパリブ内服開始後4ヵ月、9ヵ月時にGrade3の貧血が出現したため、その際はオラパリブを休薬のうえ輸血を行った。ヘモグロビンの回復を確認後、2回目の休薬後はオラパリブを減量し再開した。現在オラパリブ内服から24ヵ月経過しているが、その間のGrade3以上の血液毒性、また倦怠感などの非血液毒性の出現はない。原疾患の増悪なく人參養榮湯とともにオラパリブ維持療法継続中である(図3)。

図1 臨床経過(症例1)

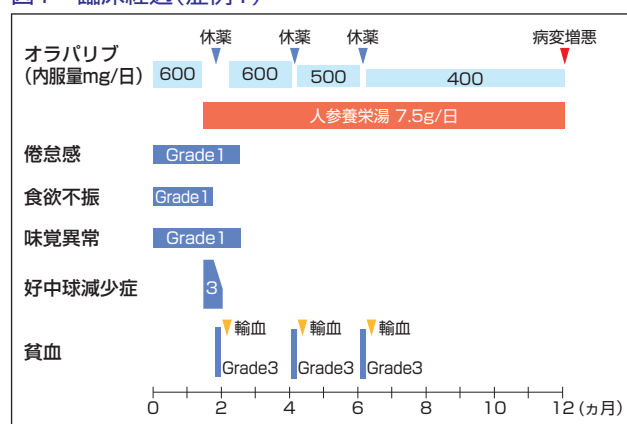


図2 臨床経過(症例2)

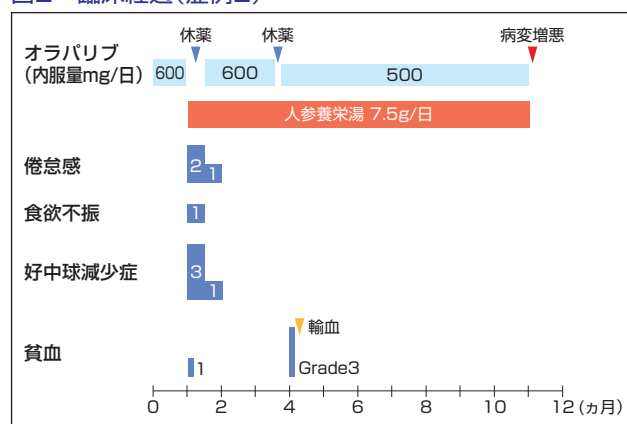
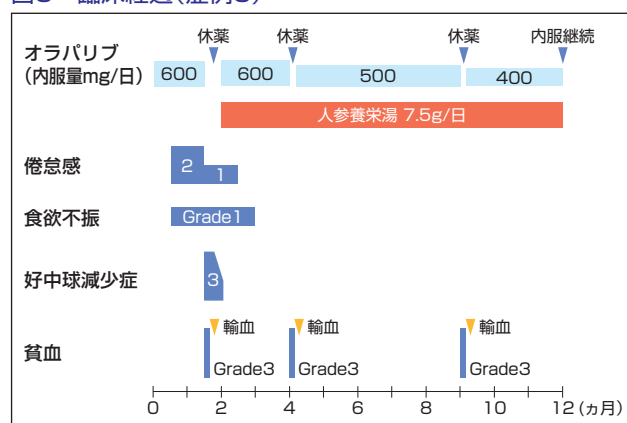


図3 臨床経過(症例3)



考 察

Poly[ADP-ribose] polymerase (PARP)はDNA1本鎖損傷の修復に作用し、BRCA1/2遺伝子変異あるいは相同組み換え修復異常(homologous recombination deficiency: HRD)を有する卵巣癌に対し、PARP阻害薬の有効性が示されている。PARP阻害薬の一つであるオラパリブはStudy-19試験¹⁾、SOLO-2試験²⁾において、プラチナ感受性再発卵巣癌を対象に、プラチナ製剤奏効後の維持療法としてプラセボ群に比較し有意に無増悪生存期間を延長した。これをもって、本邦では2018年1月オラパリブがプラチナ感受性再発卵巣癌における維持療法を適応として保険収載された。

オラパリブは1日2回の経口内服薬であり、来院の負担が少なく、長期の内服維持により生命予後を改善する有益性は明らかな薬剤である。一方で、貧血や好中球減少といった血液毒性の他、倦怠感や食欲不振といった非血液毒性症状の発症を認める。SOLO-2試験²⁾では、CTCAE version4.0におけるGrade3以上の貧血を19%、好中球減少を5%の症例に認めた。また全てのGradeを含むと、約80%の症例で悪心・嘔吐、約65%の症例で倦怠感を発症している。これらの有害事象は患者のQOL低下の原因となり、その有害事象のために維持療法を継続できない症例が約11%存在していた。悪心、食欲不振に対しては制吐剤による対症療法を行う場合もあるが、制吐剤の予防的内服を行っても食欲不振の発症をしばしば経験し、また倦怠感については有用とされる薬剤はなく、Gradeは低くとも無視できない有害事象であると考えられる。

人參養榮湯は気血両虚に有効な補剤で、術後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血の保険適応を有している。がん患者への人參養榮湯の有効性について、いくつかの報告がある。Oharaら³⁾は、化学療法中の悪性腫瘍患者で、嘔気や倦怠感の有害事象が生じた症例を対象に、人參養榮湯の内服群と非内服群に分けて比較検討したところ、症状改善率は人參養榮湯内服群で33.9%、非内服群で14.3%と内服群で改善率が有意に高いことを示した($p<0.05$)。さらに、人參養榮湯の抗疲労作用⁴⁾や、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⁵⁾、これらの作用が倦怠感や食欲不振の改善に寄与するとされる。またOdaら⁶⁾は、化学療法投与中の婦人科がん患者を対象に、Grade3以上の好中球減少の回復にいたる期間について、人參養榮湯内

服群と非内服群で比較検討をしている。回復に要する期間の平均値は、内服群で5.2日、非内服群で10.5日と、人參養榮湯内服群で有意に短かったと報告している($p<0.05$)。

われわれが経験した3症例も、食欲不振や倦怠感といった非血液毒性は人參養榮湯内服により、2~4週間といった比較的短期間で症状の改善を認めた。また、血液毒性については、オラパリブ維持療法前の化学療法において、強い骨髄抑制を認め化学療法の減量あるいは中止を要した症例においても、オラパリブ維持療法中の人參養榮湯内服開始後はGrade3以上の好中球減少の再燃はなかった。Grade3以上の貧血については、内服開始後も複数回の発症を認めているが、輸血による対症療法でオラパリブの長期内服維持が可能となっている。われわれの経験した症例は3例と少ないため、オラパリブにより発症する有害事象に対する人參養榮湯の効果については、今後前向き観察研究で検証していきたい。

今回、人參養榮湯内服により主に非血液毒性の症状改善がはかれ、オラパリブの長期内服が可能となった3症例を経験した。治療効果が望める薬剤の有害事象により治療継続が困難な場合は、治療中止に伴い患者の生存率の低下が危惧される。人參養榮湯を用いて有害事象に対する適切な支持療法を行うことは、患者のQOL改善がはかれ、化学療法の治療継続を可能とし、ひいては患者の生命予後改善につながると考える。

【参考文献】

- 1) Ledermann, J. et al.: Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N. Engl. J. Med* 366; 1382-1392, 2012
- 2) Pujade-Lauraine E, et al.: Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOTOv21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 18; 1274-1284, 2017
- 3) Ohara T, et al.: Clinical evaluation of the combine effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang (Japanese name, Hochu-Ekki-to) or Ren-Shen-Yang-Rong-Tang (Japanese name, Ninjin-Youei-to) and anticancer drug tegafur. *Yakuri to Chiryo* 21; 4423-4434, 1993
- 4) 水野正彦 ほか: 婦人科癌治療後の全身状態改善、体力回復に対する人參養榮湯の臨床評価。産科と婦人科 60; 1533-1545, 1993
- 5) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides* 75; 58064, 2019
- 6) Oda T, et al.: A clinical study of a traditional Chinese herbal medicine, ninjin-yoei-to in bone marrow suppression due to chemotherapy in gynecologic cancer. *The Yamagata Journal of Medicine* 38; 6-9, 2004

不妊女性の貧血傾向や不定愁訴に対する 人參養榮湯および鉄補充の有用性

空の森クリニック(沖縄県) 中島 章

不妊女性に高頻度に見られる鉄欠乏状態は不定愁訴のような心身の不調や、抑うつやパニックなどの精神疾患を招くことが報告されており、妊産婦においても出血への備えのみならず、妊娠中や産後の心身の安定へも鉄は欠かせない成分である。今回、倦怠感や貧血傾向を有する不妊女性に対して人參養榮湯と鉄剤の併用による治療効果を検討したところ、人參養榮湯が鉄の貯蔵を促進し、疲労感や抑うつの自覚症状を改善することが示唆された。

Keywords 不妊症、鉄欠乏、貧血、倦怠感、人參養榮湯

緒言

近年、日本人の食事による鉄分の摂取量は著しく減少しており、特に女性では月経により周期的な鉄喪失を繰り返すため慢性的な鉄不足にある。厚生労働省の国民健康・栄養調査報告によれば、貯蔵鉄量を反映する血清フェリチン値が15ng/mL未満の割合は女性の約2割、月経のある年代では4割以上とされている¹⁾。鉄は分娩時出血への備えのみならず、妊娠中や産後の心身の安定へも欠かせない成分であり、妊娠を希望する女性では十分量の鉄を貯蔵する必要がある。以前当院で実施した不妊女性418名を対象とした鉄欠乏の実態調査では、血清フェリチン値40ng/mL未満の患者は全体の78%であった²⁾。鉄不足は不定愁訴のような心身の不調や、抑うつやパニックなどの精神疾患を引き起こすことが報告されている³⁾。不安やストレスは体外受精における妊娠率を8~14%低下させる⁴⁾。加えて、鉄不足は妊娠をさまたげ、血清フェリチン値が40ng/mL未満になると妊娠が困難になるという報告もある⁵⁾。そのため不妊診療では、妊娠前のプライマリケアとして貧血傾向を把握し、患者の心身の健康状態に応じた治療介入が必要とされる。

人參養榮湯(NYT)は体力低下、疲労倦怠、食欲不振、手足の冷え、貧血などの症状に広く活用され、消化管からの鉄の吸収を促進し、鉄剤の効果を増強することが示唆されている⁶⁾。加えて、NYTは抑うつや不安などの精神症状に対しても効果が期待できる。今回、倦怠感や貧血傾向を有する不妊女性を対象にNYTと鉄剤の併用による治療効果を後方視的に検討した。

対象と方法

2018年1月から2019年10月に挙児希望のため不妊外来を受診し、日常的な倦怠感・抑うつ・パニックなどの心身の異常、またはそれらの既往を有し、貧血傾向(Hb<12g/dLまたは血清フェリチン値<40ng/mL)を認めた成人女性で、経口鉄剤とNYTを併用投与した18例(NYT併用群)を解析対象として抽出した。2019年8月から2020年11月に貧血傾向に対して経口鉄剤を単独投与した18例(鉄剤単独群)を比較対照とした。患者の希望に応じて、鉄剤単独群にはフマル酸第一鉄カプセル100mg/日を用いた。NYT併用群には同量の鉄剤とクラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日(KB-108)を用いた。

血液検査値として、RBC、Hb、MCV、MCH、血清フェリチン値について投与前後の値で検討した。さらにNYT併用群については、疲労感、食欲不振、抑うつの自覚症状を投与前、投与1、2、3ヵ月後の値で検討した。疲労感の評価にはCFS(Chalder Fatigue Scale)⁷⁾を使用した。CFSは身体疲労と精神疲労に関する14項目(合計42点)で構成されており、点数が高いほど疲労感が強いことを意味する。食欲不振の評価にはSNAQ(Simplified Nutritional Appetite Questionnaire)⁸⁾を使用した。SNAQは食欲に関する4項目(合計20点)で構成されており、点数が低いほど食欲が不良であることを意味する。抑うつの評価にはSRQ-D(Self-Rating Questionnaire for Depression)⁹⁾を使用した。SRQ-Dは身体症状と精神症状に関する18項目(合計36点)で構成されており、点数が高いほど抑うつ傾向が強いことを意味する。

統計学的解析にはStatcel4を使用した。血液検査値の投

与前後の比較にはpaired *t*-testを、投与前後の変化量の2群間での比較にはStudent's *t*-testを用いた。CFS、SNAQ、SRQ-Dの比較には一元配置分散分析 およびTukey-Kramer法を用いた。p<0.05の場合に有意差ありとした。値は平均値±標準偏差で示した。

結 果

患者の平均年齢は鉄剤単独群37.4±4.9歳、NYT併用群37.2±4.5歳であり、2群間で有意差はなかった。

血液検査値の推移を表に示す。Hb、MCV、MCH、血清フェリチン値については鉄剤単独群、NYT併用群ともに投与前後でそれぞれ有意に上昇した。投与前後の変化量の2群間の比較では、血清フェリチン値がNYT群で有意に高かった。投与期間は鉄剤単独群3.3±0.6ヵ月、NYT併用群3.2±1.6ヵ月であり、2群間で有意差はなかった。

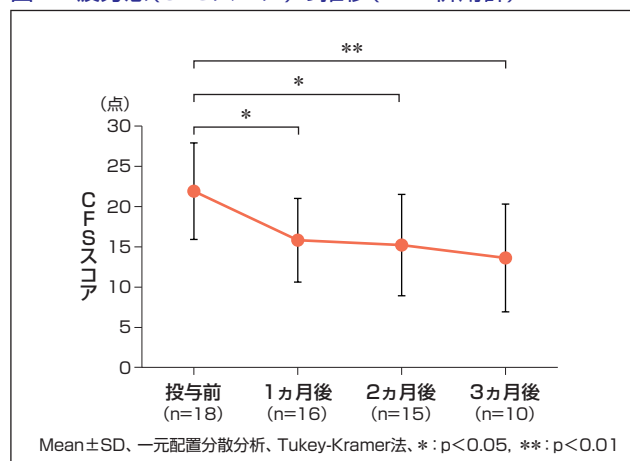
疲労感の推移(NYT併用群)を図1に示す。CFSスコアは投与前21.9±6.0点から投与1ヵ月後15.8±5.2点、2ヵ月

表 血液検査値の推移

	group	n	投与前	投与後	変化量	p値
RBC($\times 10^4/\mu\text{L}$)	鉄剤単独群	18	439±40	496±20	57±20	n.s.
	NYT併用群	16	455±39	466±49	11±29	
Hb(g/dL)	鉄剤単独群	18	12.4±1.0	13.2±0.9**	0.8±0.9	n.s.
	NYT併用群	15	12.3±1.8	13.6±0.8**	1.3±1.7	
MCV(fL)	鉄剤単独群	18	87.3±6.1	89.7±4.7*	2.4±4.0	n.s.
	NYT併用群	15	84.5±10.1	88.8±7.1***	4.3±3.7	
MCH(pg)	鉄剤単独群	18	28.4±2.9	29.7±1.6*	1.3±2.5	n.s.
	NYT併用群	15	27.2±4.4	29.5±2.7**	2.3±2.2	
フェリチン(ng/mL)	鉄剤単独群	18	13.6±8.3	30.1±14.1***	16.5±11.0	†
	NYT併用群	15	16.9±17.0	43.3±18.0***	26.4±13.5	

Mean±SD, paired *t*-test, *: p<0.05, **: p<0.01, ***: p<0.001 (投与前vs投与後)
Student's *t*-test, †: p<0.05 (鉄剤単独群vsNYT併用群)

図1 疲労感(CFSスコア)の推移(NYT併用群)



後15.2±6.3点、3ヵ月後13.6±6.7点に減少し、有意差が認められた。

食欲不振の推移(NYT併用群)を図2に示す。SNAQスコアは投与前13.9±2.5点から投与1ヵ月後14.6±2.0点、2ヵ月後14.2±2.0点、3ヵ月後14.6±1.2点に移したが、有意差はなかった。

抑うつ推移(NYT併用群)を図3に示す。SRQ-Dスコアは投与前14.0±5.7点から投与1ヵ月後9.6±4.1点、2ヵ月後10.2±5.2点、3ヵ月後7.5±3.0点に減少し、1ヵ月後および3ヵ月後で有意差が認められた。

本研究期間中、いずれの群も薬剤に起因すると思われる副作用は認められなかった。

考 察

妊娠・出産の際には、母体の循環血液量の増加や胎児への供給、分娩時の出血への備えなどから、鉄の需要が非妊娠時の約3倍に増加する¹⁰⁾。妊娠を希望する女性は特に十

図2 食欲不振(SNAQスコア)の推移(NYT併用群)

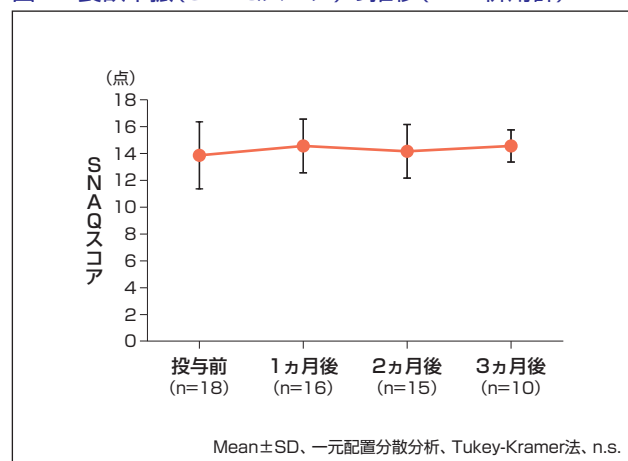
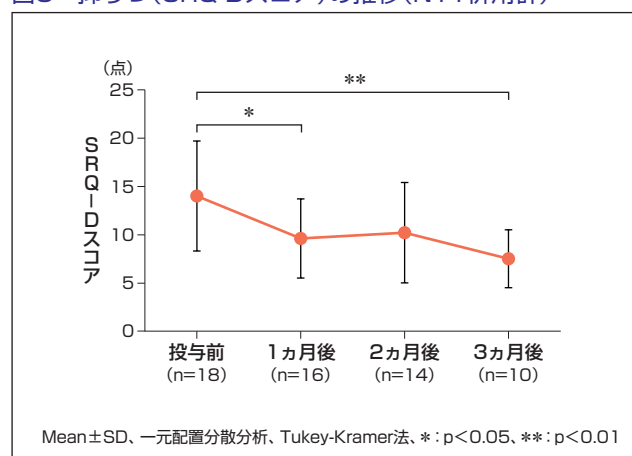


図3 抑うつ(SRQ-Dスコア)の推移(NYT併用群)



分量の鉄を貯蔵する必要があるが、予め備えがないと急激に高まる鉄需要に追いつけない。また近年では、妊娠前の鉄欠乏と不妊症の関連性を示唆する報告も散見され、鉄サプリメントを服用している女性は排卵障害による不妊症のリスクが40%減少すると報告されている¹¹⁾。そのため不妊診療の現場では、妊娠前までに最低でも血清フェリチン値で40ng/mL以上まで極力短期間で改善していきたい。本研究では、鉄剤の効果を増強する目的でNYTを併用投与したところ、血清フェリチン値が鉄剤単独群に比べてNYT併用群で有意な上昇を認め、NYT併用群では目標の40ng/mL以上に到達した。貧血のない鉄欠乏状態にある18～35歳の女性に対して徐放性鉄サプリメント(硫酸鉄160mg)を用いた臨床研究では、投与16週で血清フェリチン値が15.8ng/mL上昇したと報告されている¹²⁾。本研究では、血清フェリチン値は鉄剤単独群で16.5ng/mL、NYT併用群で26.4ng/mL上昇した。今回の結果と既報とでは患者背景や鉄剤の投与量、投与期間が異なるため一概に論じることが難しいが、鉄欠乏状態においてNYTは鉄の貯蔵を促進することが示唆された。過去の臨床研究において、NYTは貧血妊婦において鉄剤単独投与に比べてHbや血清鉄が有意に増加し、鉄剤の効果を増強したと報告されている⁶⁾。構成生薬の人参、白朮、陳皮には胃腸運動促進作用があり¹³⁾、消化管からの鉄吸収が促進した可能性も考えられる。

さらに、NYT併用群では疲労感の指標であるCFSスコアと抑うつの指標であるSRQ-Dスコアが有意に低下した。鉄欠乏状態では疲労感や抑うつなどの不定愁訴を訴える患者が多い³⁾。そのため、これら自覚症状の改善はNYT投与により鉄欠乏が改善したことによるものと考えられるが、それに加えてNYTが有する抗疲労作用¹⁴⁾や抗うつ作用¹⁵⁾が複合的に作用している可能性もある。さらに、不妊治療中

は多くの患者が精神的ストレスを感じており、心理療法を含めたメンタルケアの必要性が指摘されている。心理的サポート介入により抑うつや不安が改善し、妊娠率が上昇するという報告もあり¹⁶⁾、本検討においてNYT投与により疲労感や抑うつの精神症状が改善した臨床的意義は大きいと考える。

妊娠前に貧血傾向の有無について確認し、倦怠感や抑うつなどの精神症状を有する場合や高ストレス下にある患者に対し、症状に応じて鉄剤やNYTを使用することは、産婦人科医師にもできる心身のプライマリケアとして有用であると考えられる。今後は更に症例を蓄積し、これらの介入が不妊治療や妊娠予後の改善に寄与するか検証していきたい。

【参考文献】

- 厚生労働省: 平成21年国民健康・栄養調査報告. 第2部 身体状況の調査: p88, 2011
- 中島 章 ほか: 不妊女性における鉄欠乏状の実態. 日生殖医学会誌 63: 22-23, 2018
- 岡田 定: 潜在性鉄欠乏症の診断と治療. 診断と治療 107: 569-571, 2019
- Matthiesen SM, et al.: Stress, distress and outcome of assisted reproductive technology (ART): a meta-analysis. Hum Reprod 26: 2763-2776, 2011
- Rushton DH, et al.: Ferritin and fertility. Lancet 337: 1554, 1991
- 関場 香 ほか: 妊婦の貧血に対する鉄剤と人參養榮湯の併用投与効果. 産婦人科の世界 45: 257-261, 1993
- Chalder T, et al.: Development of a fatigue scale. J Psychosom Res 37: 147-153, 1993
- Nakatsu N, et al.: Reliability and validity of the Japanese version of the simplified nutritional appetite questionnaire in community-dwelling older adults. Geriatr Gerontol Int 15: 1264-1269, 2015
- 阿部達雄 ほか: Masked depressionのScreening testとしての質問票 (SRQ-D) について. 精神身体医学 12: 243-247, 1972
- 堀崎宏子 ほか: 鉄欠乏性貧血の検査と診断. 日本内科学会雑誌 99: 1213-1219, 2010
- Chavarro JE, et al.: Iron intake and risk of ovulatory infertility. Obstet Gynecol 108:1145-1152, 2006
- Murray-Kolb, et al.: Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. Am J Clin Nutr 85: 778-787, 2007
- 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013
- Takeda H, et al.: Ninjinyoeito Actions on Mitochondria Amount in the *in vitro* System. Jpn Pharmacol Ther 46: 1347-1352, 2018
- Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. Front Pharmacol 2018 Oct 26; 9: 1216
- Frederiksen Y, et al.: Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 5 (1): e006592, 2015

排卵障害を有する挙児希望症例に対する クロミフェン療法 of 柴苓湯併用効果の検討

産婦人科クリニックさくら（神奈川県） 桜井 明弘、佐野 麻利子、桜井 加那子、相澤 知美

排卵障害の原因の一つである多嚢胞性卵巣症候群（PCOS）の治療にはクロミフェンクエン酸塩（CC）によるCC療法が選択されることが多いが、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群などの副作用を呈することがある。そこで、排卵誘発や流産予防などの効果を有する柴苓湯とCC療法の併用効果を、CC単独群を対照に比較検討したところ、柴苓湯を併用することにより流産率の低下を示唆する結果が得られた。

Keywords 柴苓湯、不妊、排卵障害、多嚢胞性卵巣症候群

緒言

現在国内外で、避妊をせずに1年以上妊娠に至らないカップルを不妊症と定義している。不妊原因は実に多岐にわたり原因は男女にあるが、女性因子の中に排卵障害がある。排卵障害にも多くの原因と病態があり、無排卵の病態を呈する場合には絶対的に妊娠が不可能である。

排卵障害の原因にその責任部位から卵巣性、視床下部性などがあるが、最も知られている一つに、若年層に多い多嚢胞性卵巣症候群（Polycystic ovary syndrome：PCOS）がある。

排卵障害の治療は、これも原因によって様々だが、下垂体性卵巣機能不全を除き、効果がみられるクロミフェンクエン酸塩（Clomiphene citrate：CC）を投与するクロミフェン療法（以下、CC療法）が第一選択とされることが多い。その一方でCC療法に抵抗する症例も少なくなく、その際CCは投与量を増やすことで効果も増加するが、多胎妊娠や卵巣過剰刺激症候群、子宮頸管粘液の減少や子宮内膜の菲薄化といった副作用を呈することがあり、投与量の設定に苦慮する。

そこで排卵誘発や流産予防などの効果を持つ柴苓湯を、CC療法に併用する効果を検討した。

表1 患者背景

	投与法	例数	うちPCOS	年齢(歳)	BMI	不妊期間(月)	治療前			
							LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	T(ng/dL)	PRL(ng/mL)
C群	CC50mg/d、D5-5d	56例	16例 (28.6%)	31.4±3.4	20.6±2.8	10.9±13.0	7.0±4.3	5.4±1.4	36.7±24.2	13.9±8.3
S群	上記にクラシエ柴苓湯8.1g/d、連日併用	33例	18例 (54.5%)	31.4±4.0	21.2±3.4	12.2±17.4	9.9±6.1*	5.5±1.2	38.4±16.3	13.6±8.2

Student t-test、C群 vs S群、*：p<0.05

対象と方法

2015年4月から2018年12月まで、排卵障害を呈する挙児希望症例を、同意を得た上で順に割り振り、CC 50mg/日単独（C群）と柴苓湯 8.1g/日併用（S群）に分けて、投与開始から3周期の排卵の有無、妊娠率について検討した。患者背景を表1に示す。

C群56例、S群33例で年齢、BMI、不妊期間に、またFSH、テストステロン、プロラクチン値にも有意差はなかったが、投与前のLH値のみ、それぞれ 7.0 ± 4.3 mIU/mL、 9.9 ± 6.1 mIU/mLとS群で有意に高かった。LH高値が診断基準の一つであるPCOSの割合が、C群16例（28.6%）、S群18例（54.5%）とS群に多かったため、LH値に有意差があったものと考えた。

C群はCC 50mgを月経開始日5日目から5日間、朝食後に内服投与した。S群はC群と同様にCC 50mgを投与し、クラシエ柴苓湯8.1gを朝夕食前に分けて連日投与した。

結果

図1に各群の第1、2、3周期の排卵率を、図2に妊娠率を示した。

図1 排卵率

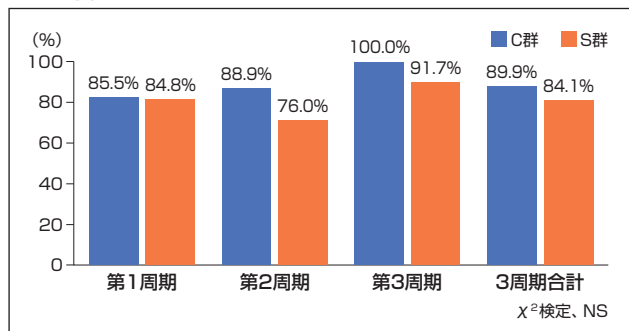
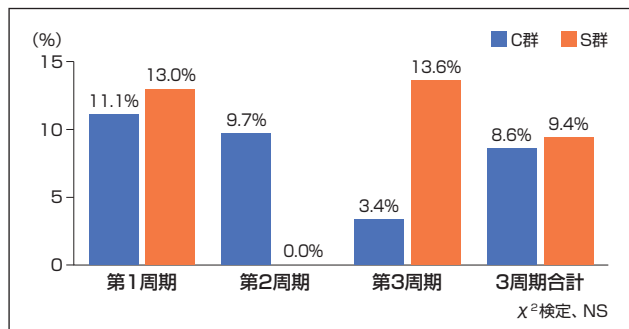


図2 妊娠率



各周期のC群、S群の排卵率、妊娠率に有意差はなかったが、どの周期においてもC群の排卵率が高い傾向で、また妊娠率は3周期合計でS群が高い傾向だった。

表2に、各周期の排卵症例の排卵日と排卵卵胞数を示した。排卵日には有意差がなかったが、C群のほうが第2、3周期に約1日ずつ排卵が早い傾向があった。また第1周期の排卵卵胞数はC群が有意に多く、第2周期も同様の傾向だった。

図3に、各周期の流産率を示した。これも有意差はみられなかったものの3周期の合計では、33.3%、16.7%と、S群の流産率が低い傾向だった。

考 察

対象は順に割り振ったが途中脱落例や不完全症例があったため、背景に偏りが出て、症例数とPCOSの割合に差がみられている。なお、両群ともに、CC、柴苓湯による副作用を訴えた例はなかった。

結果はC群で排卵卵胞数が第1周期で有意に多く、また排卵率が高く排卵日が早い傾向は、S群に排卵障害の程度がより重いとされるPCOSの割合が多かったのも原因の一つと考えられる。

妊娠率には両群間で有意差はなかったが、S群で流産率が低い傾向だった。S群で併用した柴苓湯には、LH低下作用^{1, 2)}、アロマターゼ阻害作用³⁾による排卵誘発効果の他、抗凝固作用⁴⁾、ステロイド増加作用による流産予防の機序が考えられている。多嚢胞性卵巣が多かったS群でも

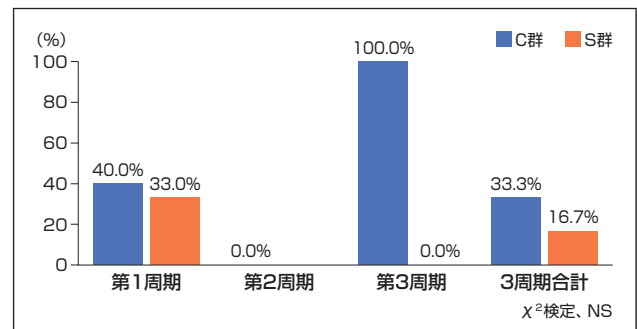
表2 排卵日と排卵卵胞数

	排卵日		
	第1周期	第2周期	第3周期
C群	18.4±4.2	17.5±3.5	16.9±2.7
S群	18.8±4.0	18.8±3.5	17.9±1.9

	排卵卵胞数		
	第1周期	第2周期	第3周期
C群	1.4±0.8*	1.3±0.6	1.2±0.5
S群	1.0±0.2	1.1±0.3	1.2±0.5

Mann-Whitney U test, C群 vs S群, *: p<0.05

図3 流産率



C群と同等の排卵誘発効果がみられたのは、LH低下作用を有する柴苓湯の併用効果かも知れず、また流産率が低い傾向も流産予防が期待される柴苓湯の効果かもしれない。

PCOSが不育症と関与していると報告されているが³⁵⁾、多くはCC療法が単独で行われており、柴苓湯併用により、流産率を低下させる可能性が示唆された。

排卵障害例ではCCが無効な症例では、上で述べたCCの増量以外に、ステロイドや抗アンドロゲン作用を有するスピロラク톤の併用、またより排卵誘発効果の高いゴナドトロピン製剤の併用や切り替え、さらに高度生殖医療へのステップアップや、PCOSでは腹腔鏡下に卵巣多孔術を行われることがある。これらの治療はCC単剤に比べて副作用やコストの負担、また身体への侵襲を強いるものであり、その前に柴苓湯を併用するのも安全性やコストの上で、また流産予防の可能性からも有用と考えた。

【参考文献】

- 1) Okamoto M, et al.: Effects of Saireito on the ovarian function of patients with polycystic ovary syndrome. Reprod Med Biol 9: 191-195, 2010
- 2) Sakai A, et al.: Induction of ovulation by Sairei-to for polycystic ovary syndrome patients. Endocr J 46: 217-220, 1999
- 3) 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
- 4) Matsuda H, et al.: Pharmacological study on Panax ginseng C. A. Meyer. III. Effects of red ginseng on experimental disseminated intravascular coagulation. (2). Effects of ginsenosides on blood coagulative and fibrinolytic systems. Chem Pharm Bull (Tokyo) 34: 1153-1157, 1986
- 5) Zehravi M, et al.: Polycystic ovary syndrome and reproductive health of women: a curious association. Int J Adolesc Med Health 2021 Apr 21. Online ahead of print.

人參養栄湯による 間葉系幹細胞を介した老化抑制



隠岐 勝幸¹⁾、吉原 誠一¹⁾、梁 夏恩¹⁾、高橋 隆二²⁾、乾 明夫³⁾

1) 株式会社バイオメティクスシンパシーズ 研究開発部

2) クラシエ製薬株式会社 漢方研究所

3) 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座

はじめに

超高齢化社会に直面しているわが国において、健康的な老化を迎えることは重要な課題の一つである。健康な状態と要介護状態の中間に位置し、身体的機能や認知機能の低下がみられる状態のことを指す言葉として、「フレイル (Frailty)」と日本老年医学会が2014年に提唱している。予防医学の概念であり、漢方でいう「未病状態」である。

個体レベルの老化と細胞レベルの老化の関連は不明な点が残されているものの、近年の研究により直接的な関連があることが徐々に明らかとなってきた。つまり、細胞レベルでの老化の予防・治療が健康寿命の延長 (アンチフレイル) のための解決策の一つになると考えることができる。

細胞老化とは

細胞老化は細胞に不可逆的な細胞周期の停止が起こる現象である。すでに1960年代にHayflickによってヒト線維芽細胞を継代し続けると細胞増殖が停止する現象が報告されており¹⁾、がん細胞などを除く一般的な正常細胞で観察される老化現象と考えられている。様々な刺激が老化

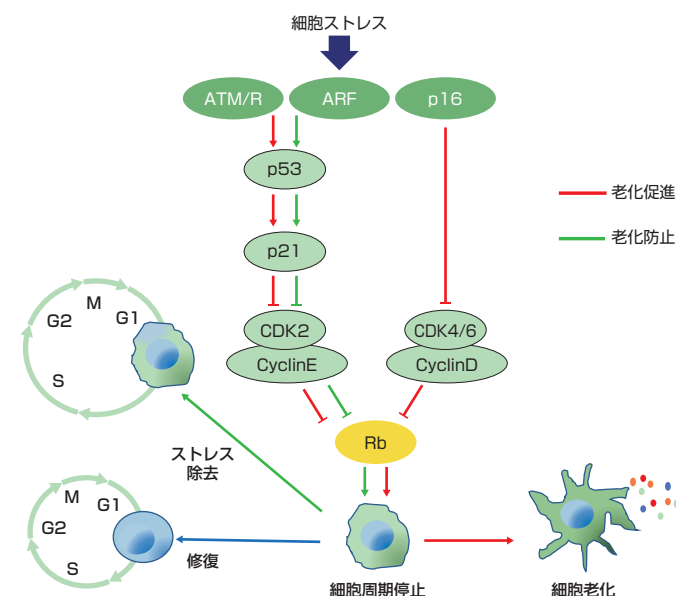
を開始させるが、老化した細胞は細胞周期の恒久的停止、細胞の巨大化および扁平化、細胞周期阻害因子p21・p16の発現上昇など共通の特徴を示す。このときダメージが小さければ細胞は細胞周期を復帰させ再び増殖するが、ダメージが大きいと恒久的な細胞周期の停止である細胞老化を引き起こす。細胞老化に陥るとSenescence-associated secretory phenotype (SASP) が起こり、SASP因子と呼ばれるタンパク質等を放出することが明らかとなっている (図1)²⁾。SASP因子は単一のタンパク質ではなく、老化細胞から放出される因子群であり、様々な炎症性サイトカインやケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素など種々のタンパク質から成り立っていることが知られている³⁾。

人參養栄湯と老化

人參養栄湯は、伝統的に気血双補剤として多彩な心身の症状に使用されてきた。現在では臨床で体力低下・全身倦怠感・食欲不振・寝汗・冷え症・貧血 (ICD-10) に対して汎用される。

われわれは老化モデルマウス (クロトー欠損マウス) における人參養栄湯の効果について研究を進めており、本誌

図1 細胞老化カスケード



さまざまな細胞内在的および外因的ストレスが、最終的にはp53、p16^{INK4a}、またはその両方を活性化する。活性化されたp53はp21誘導を介し、サイクリンE-Cdk2を阻害することで細胞周期停止を誘導する。p16^{INK4a}もサイクリンD-Cdk4およびサイクリンD-Cdk6複合体を標的とすることで細胞周期を阻害する。p21とp16^{INK4a}はどちらも、Rbの不活性化を防ぐことでS期での停止を継続する。重度のストレス (赤い矢印) が発生すると、一時的に停止した細胞は、図中右側の細胞老化に移行する。正常に修復できる軽度の損傷にさらされた細胞は、図中左側の通常の細胞周期の進行 (青色の矢印) を再開する可能性がある。一方、本質的に慢性的または永続的な損傷を残す中程度のストレスにさらされた細胞は、ストレスサポート経路 (緑色の矢印) を通じてゆっくりとした増殖を再開する可能性がある。赤と緑の接続は、それぞれ「老化促進」と「老化防止」の活動を示している。細胞老化を示す細胞はSenescence-associated secretory phenotype (SASP) を放出することが知られている。

SASP因子

- 炎症性サイトカイン (IL-6, IL-1β など)
- ケモカイン (IL-8 など)
- 細胞外マトリクス分解酵素
- 成長因子 等

J. M. van Deursen.: Nature 509: 439-446, 2014 (一部改変)

でも報告している⁴⁾。簡単にその内容を紹介すると、人參養榮湯の経口投与は以下の結果を示していた。

1. クロトー欠損マウスの老化病態を改善し、30%近い寿命延長効果を示した。
2. サルコペニアを軽減し、骨密度の低下を改善した。
3. 消化管の幹細胞を増加させ、絨毛構造の異常を軽減した。
4. 肺気腫(肺胞腔の拡大)や小脳の萎縮(原因不明)を改善し、プルキンエ細胞の増加傾向を示した。
5. 心重量の増加を抑制し、一方精巣萎縮を軽減し、その重量を増加させた。
6. 胸腺や二次リンパ組織の老化に伴う萎縮を改善し、T細胞、NK細胞、B細胞を増加させ免疫機能を強化した。

これら多くの臓器・組織への人參養榮湯の作用は、幹細胞の増加やテロメア短縮の有意な抑制が見られたことから、若返り効果であることが推測された。

間葉系幹細胞(MSC)と老化

2015年に「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」(再生医療等安全性確保法)が施行されたことでも分かる通り、近年再生医療に注目が集まっている。老化を含めた機能不全になった臓器の再生を大きな目的の一つとする再生医療の応用がアンチフレイルの場面でも大いに期待されている。様々な細胞を用いた治療が行われているが、われわれは特に間葉系幹細胞(mesenchymal stem cell; MSC)の可能性に注目している。MSCは骨芽細胞、脂肪細胞、筋細胞、軟骨細胞など、間葉系に属する細胞への分化能をもつとされる細胞で、骨髄、脂肪、臍帯、羊膜など多くの臓器に存在していることが知られている多能性幹細胞である。胚性幹細胞(ES細胞)やiPS細胞のような全ての細胞・臓器に分化できる能力はないものの、ES細胞のように受精卵を犠牲にすることによる倫理的な問題も、iPS細胞のように樹立に遺伝子導入をすることによるがん化の可能性も、MSCの利用は比較的低いため利用しやすいと考えられている。

体内のMSCの数は年齢を経るにつれ減少することがよく知られている。一方、機能的にも高齢者から採取したMSCは細胞老化が進んでいると考えられている。実際、若齢者(18歳未満)と高齢者(70歳以上)からそれぞれ採取した骨髄由来MSCを比較したところ高齢者のMSCにおいてSASP因子の放出が多く、免疫調節特性が大幅に低下したことが報告されている⁵⁾。続く実験において造血幹細胞を高齢者のMSCに曝露させたところ造血幹細胞の炎症性因子の放出を誘発し、SASP因子依存的に造血幹細胞のクローン原性を低下させていた。このことは老化したMSCが体内の周りの環境にも影響し、疾患を誘導する可能性があることを示唆している。

また、妊娠特有の高血圧性障害として、血管新生障害を

特徴とする子癇前症という疾患がある。子癇前症の女性(PE)および正常血圧の妊娠女性(NP)から摘出された腹部脂肪由来MSC(それぞれPE-MSCとNP-MSCとする)ではPE-MSCの方が強い老化の表現形(SASP因子が多い、MSC生存率や増殖率が低い、血管新生障害を持つなど)を示した。老化細胞除去剤ダサチニブで処理することにより、PE-MSCのアポトーシスを有意に増加させ、p16などSASP因子の遺伝子発現を減少させるとともに血管新生能の回復を示した⁶⁾。すなわち異常なMSCが疾患を誘発していると考えられる。

ここで用いられているダサチニブ(商品名:スプリセル[®])はチロシンキナーゼ阻害薬であり慢性骨髄性白血病(CML)などに国内でも適用されている抗がん剤である。その一方で老化細胞特異的にアポトーシスを引き起こす老化細胞除去剤としての効果が見出されている⁷⁾。古くは、細胞老化等により損傷したDNAの修復が追いつかなくなった状態ががん化の引き金と考えられていたが、近年がん化抑制のメカニズムの一つとして細胞老化が作用しているとも考えられており⁸⁾、一言で説明はできない。ダサチニブが持つ老化細胞除去能力と抗がん作用を考えると非常に興味深く、今後の研究の発展に期待したい。

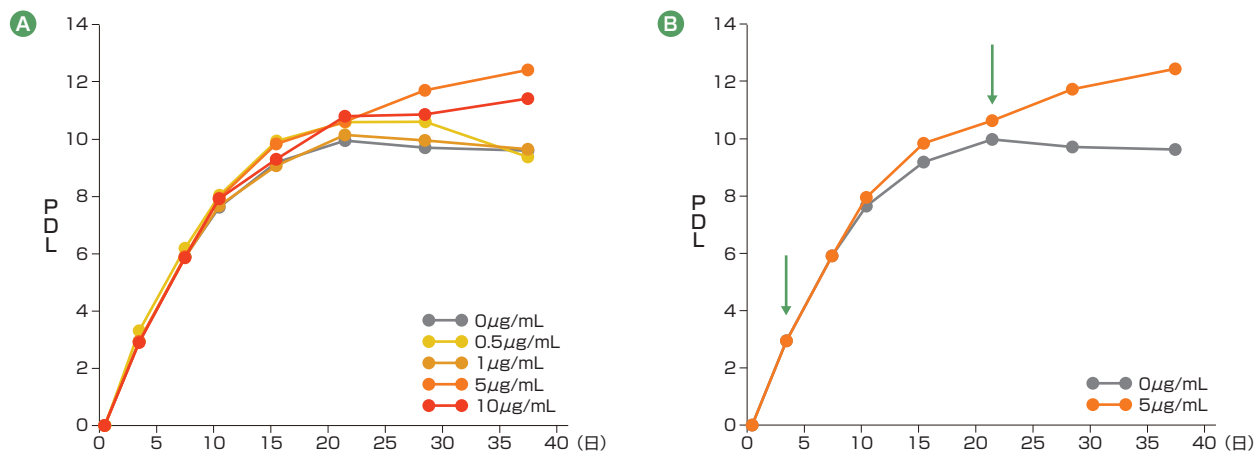
人參養榮湯とMSC

ここまで述べてきたようにMSCの老化が体内の様々な細胞に働きかけ、結果として全身的な症状悪化につながることを示唆されている。われわれは老化に及ぼすMSCの影響に注目し、人參養榮湯のMSCに対する影響について調べた。ヒト脂肪由来MSCに人參養榮湯を、濃度を変化させて添加し培養した。図2(次頁参照)に結果を示したようにコントロール(0 μ g/mLグレー線)と比較して、人參養榮湯の添加は、濃度非依存的ではあるがグラフの傾きが緩やかになるのが抑えられた(図2A:次頁参照)。すなわち適度な人參養榮湯の添加が、脂肪由来MSCの増殖の停止すなわち老化現象を抑制すると考えられた。データは割愛するが、この人參養榮湯によるMSCの老化抑制作用は脂肪由来MSCだけではなく、ヒト臍帯由来MSCでも観察されたため、ある程度普遍的な現象であると考えられた。

われわれが行なった条件のうち最も老化抑制効果が高かった濃度(5 μ g/mL)における培養日数の短い細胞(人參養榮湯添加3日目)と、長い細胞(人參養榮湯添加21日目)それぞれからRNAを抽出し、SASP因子を含む老化に関連する幾つかの遺伝子(表:次頁参照)について遺伝子発現量を比較した。

その結果、細胞老化に関わることが知られているp16、p21がMSCの継代を経ることで増加することが確認され、この増加は人參養榮湯を添加し続けることで抑制された(図3A,B:次頁参照)。また、SASP因子の一つであるIL-6の継代を重ねることによる発現増加は確認できなかった

図2 人參養榮湯によるMSC老化抑制作用



10mg/mLとなるよう人參養榮湯を水に加え抽出した。抽出後遠心し上澄をフィルター滅菌した。培地で1000倍希釈したものを10µg/mLと表記した。継代時に細胞を計数し、「log (培養終了時の細胞数/培養開始時の細胞数) × 3.33で算出した値を累積」することで求められる、細胞集団倍加数 (population doubling level; PDL) を算出した。

A. MSCを3000cm²の細胞密度でT25フラスコに播種し、37℃、5%CO₂条件下、無血清MSC培地 (バイオメテックスシンパシス社) で培養した。人參養榮湯添加量を変化させ、添加時のPDLを0として表した。

B. 人參養榮湯5µg/mLの時の細胞増殖の様子を示した。図中矢印で示したところ (3日目及び21日目) でRNAを回収し、qPCRに供した。

表 本実験で検討した遺伝子群

遺伝子名	特徴・機能	老化が及ぼす変化
p16	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子	発現上昇
p21	サイクリン依存性キナーゼ阻害因子	発現上昇
Sirt1	長寿遺伝子	発現低下
IL-6	炎症性サイトカイン	発現上昇
IGFBP4	IGFsに結合することによりその活性を抑制	発現上昇

が、人參養榮湯の添加でIL-6の発現は抑制される傾向が見られた (図3C)。本研究では人參養榮湯を5µg/mLとなるように使用したが、10µg/mLとしたときにはより強いIL-6発現抑制効果が観察された (data not shown)。インスリン様増殖因子 (IGF) -1に結合しその機能を抑制することが知られているInsulin-like Growth Factor Binding Protein 4 (IGFBP4) は、細胞老化の過程で増加することが知られている。本研究でもその遺伝子発現の増加が確認され、その発現は人參養榮湯の添加で抑制された (図3D)。一方、老化とともに発現量が減少することが広く知られているサーチェイン遺伝子 (Sirt1) の発現はMSCの継代で低下したものの、人參養榮湯で低下の抑制はみられなかった (図3E)。

細胞老化を引き起こす原因は様々であり、細胞内でのシグナル伝達経路も様々である (図1)。そのため今回の検討もその一面を表しているに過ぎない。「人參養榮湯と老化」「MSCと老化」はこれまで独立して研究が進められてきた分野であり、それぞれの分野でデータの蓄積があるものの「人參養榮湯とMSC」を結びつける研究はわれわれが知っている限りでは見当たらない。本研究において「人參養榮湯→MSC老化抑制→個体老化抑制・疾患予防」の道筋を明

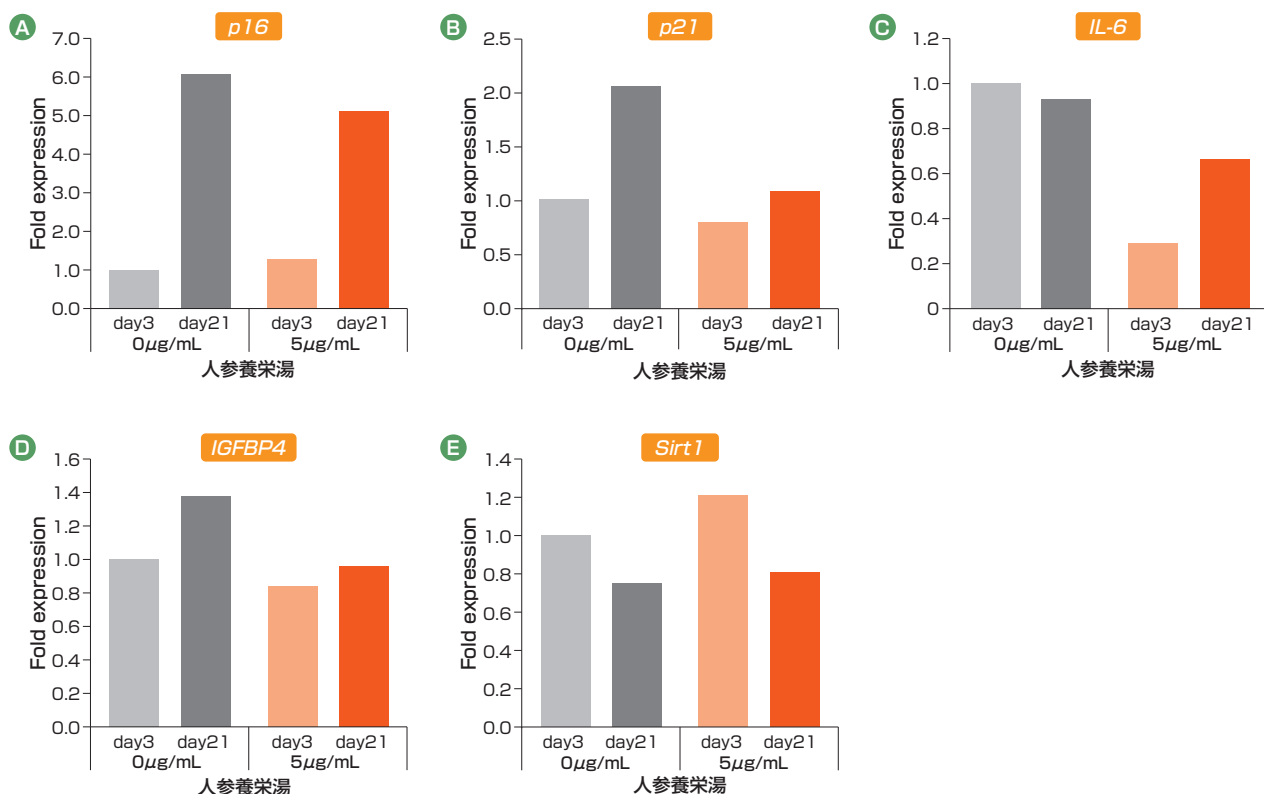
らかとする新たな手がかりが得られた。MSCに対する人參養榮湯の反応量などの実験レベルでの検討事項に始まり、人參養榮湯に晒されたMSC自体の変化及びMSCが他の細胞に及ぼす影響・個体に及ぼす影響の解明など課題は山積みであるが、古くから使われている漢方薬が老化という現代の大きな問題の解決の可能性を秘めていることを考えると非常に楽しみである。また、今回行ったMSCに対する人參養榮湯添加の*in vitro*実験だけではわからないが、MSCが放出する成長因子などの有効成分と人參養榮湯が従来含む成分が生体内で相乗的に効果を示すと非常に興味深いと考えており、今後の研究課題である。

おわりに

老化細胞除去剤としてのダサチニブを用いた研究について、別の研究報告がある。若齢マウスに老化誘導した脂肪由来MSCを移植するだけで、運動量低下などの全身性の老化現象が観察され、これらのマウスに対してダサチニブとケルセチンの合剤を投与すると若返りを示すことをメイヨークリニック (米国ミネソタ州ロチェスター) のジェームズ・カークランド医師らが報告している⁹⁾。彼らはダサチニブとケルセチンの経口投与がヒトでの若返り効果を示すことを検証するために、現在フェーズ2の治験を70歳以上の健康人を対象に進行中である (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04313634)。抗がん剤がアンチフレイル薬として適用される日が近づいているのかもしれない。

人參養榮湯がMSCを介して抗老化作用を示すこと、そして個体の老化を抑制することを証明し、安全で安価なアンチフレイル薬として人參養榮湯が出回る日を迎えられることを願ってやまない。

図3 人參養栄湯によるMSC老化関連遺伝子発現量変化



老化関連遺伝子の発現を図2で回収したRNAを用いたqPCR定量 (quantitative polymerase chain reaction, qPCR) を行ない、各時点での遺伝子発現量を解析した。各遺伝子の値をハウスキーピング遺伝子GAPDHで補正し、人參養栄湯0μg/mL 3dayの値を1とした時の相対値を示した。
A: p16, B: p21, C: IL-6, D: IGFBP4, E: Sirt1

【参考文献】

- 1) L. Hayflick: The Limited in Vitro Lifetime of Human Diploid Cell Strains. *Exp Cell Res* 37; 614-636, 1965
- 2) J. M. van Deursen: The role of senescent cells in ageing. *Nature* 509; 439-446, 2014
- 3) F. Rodier, et al.: Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol* 192; 547-556, 2011
- 4) 乾 明夫 ほか: クロト欠損マウスにおける補剤の寿命延長効果. *phil漢方* 82; 24-27, 2021
- 5) D. Gnani, et al.: An early-senescence state in aged mesenchymal stromal cells contributes to hematopoietic stem and progenitor cell clonogenic impairment through the activation of a pro-inflammatory program. *Aging Cell* 18; e12933, 2019
- 6) S. Suvakov, et al.: Targeting senescence improves angiogenic potential of adipose-derived mesenchymal stem cells in patients with preeclampsia. *Biol Sex Differ* 10; 49, 2019
- 7) Y. Zhu et al.: New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-X_L inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging (Albany NY)* 9; 955-963, 2017
- 8) S. Komura, et al.: Cell-type dependent enhancer binding of the EWS/ATF1 fusion gene in clear cell sarcomas. *Nat Commun* 10; 3999, 2019
- 9) M. Xu, et al.: Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med* 24; 1246-1256, 2018

お詫びと訂正

phil漢方 81号(2020年10月1日発刊号)に掲載されたBASIC RESEARCH 2「抑肝散加陳皮半夏の不眠症に対する作用機序と副作用について」におきまして、表中のゾルピデムにおいて誤解を招く記載がございました。ご愛読をいただいております諸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。訂正後の表は以下のとおりです。

表 睡眠薬副作用一覧

薬剤名	睡眠薬種類	対象者	調査症例数	副作用発現件数	主な副作用(上位3症状)	出典
抑肝散加陳皮半夏	漢方薬	不眠症患者および神経症患者	1,200例	26例(2.17%)	下痢(0.25%)、腹部不快感、嘔吐、軟便(各0.17%)	医学と薬学 77(2): 263-276, 2020
ジアゼパム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬		1,221例	315例(25.8%)		添付文書より抜粋
プロチゾラム	ベンゾジアゼピン系睡眠薬		6,548例	256例(3.91%)	残眠感・眠気(2.20%)、ふらつき(1.01%)、頭重感(0.76%)	添付文書より抜粋
ゾルピデム※	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	統合失調症及び躁うつ病に伴う不眠症を含む患者	1,102例	190例(17.2%)	ふらつき(4.0%)、眠気(3.4%)、頭痛(2.8%)、倦怠感31例(2.8%)	添付文書より抜粋
ゾピクロン	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬		11,677例	831例(7.12%)	にがみ(4.18%)、ふらつき(0.89%)、眠気(0.51%)	添付文書より抜粋
エソゾピクロン	非ベンゾジアゼピン系睡眠薬	不眠症患者	325例	156例(48%)	味覚異常(36.3%)、傾眠(3.7%)	添付文書より抜粋
ラメルテオン	メラトニン受容体作動薬		1,864例	194例(10.4%)	傾眠(3.4%)、頭痛(1.0%)、倦怠感(0.5%)	添付文書より抜粋
スボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	不眠症患者	254例 (日本人61例)	53例(20.9%)	傾眠(4.7%)、頭痛(3.9%)、疲労(2.4%)	添付文書より抜粋
レンボレキサント	オレキシン受容体拮抗薬	不眠症患者	884例 (日本人155例)	249例(28.2%)	傾眠(10.7%)、頭痛(4.2%)、倦怠感(3.1%)	添付文書より抜粋

※対象者は副作用発現頻度の算出根拠として添付文書上の記載に基づくもので、効能・効果の対象患者とは異なる。

入院患者さんの栄養サポートに 人參養栄湯を応用

社会福祉法人 恩賜財団済生会支部 神奈川県済生会横浜市東部病院 患者支援センター長 兼 栄養部部長 谷口 英喜 先生

1991年 福島県立医科大学 医学部 卒業
1993年 横浜市立大学医学部 麻酔科 入局
2001年 神奈川県立がんセンター 麻酔科 医長(2005年 同NSTチェアマン)
2009年 神奈川県立保健福祉大学 保健福祉学部 栄養学科 准教授
(2011年 同教授)
2016年 済生会横浜市東部病院 周術期支援センター長 兼 栄養部 部長
(2018年 患者支援センター長)



近年、わが国においてもNST (Nutrition Support Team)は広く普及しており、臨床現場における栄養管理が重視されている。神奈川県済生会横浜市東部病院では手術予定の患者さんを含め、入院予定の患者さんに安心して治療を受けていただくために患者支援センター (Tobu Hospital Patient Support Center : TOPS) が、栄養管理を含めて患者さんをあらゆる角度から支援している。そこで、同センター長・栄養部部長の谷口英喜先生に、患者さんの栄養サポートにおける人參養栄湯による介入の実際をお聞きました。

横浜市東部地域に根差した中核病院

当院は、済生会グループの中で最も古い神奈川県病院 (現、済生会神奈川県病院) が担ってきた高度急性期医療の機能を移管した病院として2007年に設立されました。

現在は、救命救急センター (重症外傷センター) が横浜市東部地域の最重症の救急患者さんにいつでも対応できる体制を整えているだけでなく、がん診療連携拠点病院、災害医療拠点病院に指定されており、急性期医療および種々の高度専門医療を提供する医療機関として地域医療に大きく貢献しています。

院内の“ハブ”としての役割を担う患者支援センター

当院では、手術予定患者さんの入院支援を目的に2016年8月に周術期支援センターが開設されましたが、2020年度診療報酬改定で入院前管理が見直されたことを機に、周術期以外の入院患者さんにも対応するようになったことから、患者支援センターと改称しました。

当センターは、入院予定の患者さんの入院・治療が円滑に行われるように患者さんをサポートする「手術準備外来」を主に、術前の経口補水療法を安全に実施するための「術前経口補水療法チーム」、術後の疼痛や悪心・嘔吐を予

防・治療する「術後疼痛管理チーム」が機能しており、術後早期の飲水 (Drinking) ・飲食 (Eating) ・離床 (Mobilizing) という術後回復促進 (DREAM) の達成を目指しています。スタッフは、医師のほかに看護師、薬剤師、栄養士、ソーシャルワーカー、歯科衛生士、事務系のメディカルアシスタントなどの多職種で構成されています。

当院に入院予定の患者さんには、まずは当センターの外來を受診していただきます。われわれは患者さんのあらゆる情報を収集し、患者さんに安心して入院していただけるように適切な情報を提供しています。また、新たな疾患が見つければ専門の診療科への紹介をすることもありますし、術後に疼痛や嘔気・嘔吐などの訴えがあれば主治医と連携しながら必要に応じて介入しています。

このように当センターは各診療科との連携が不可欠であり、いわば当院における“ハブ”としての役割を担っています。また、従来は各診療科で対応していた業務を引き受けていますから (タスクシフト&シェア)、主治医や看護師の業務負担軽減にもつながっています。

プレリハビリテーションにおいて不可欠な栄養介入

近年、術後の合併症の発症を予防し、術後早期に術前と同等レベルの生活への復帰を図ることを目的としたプレ

リハビリテーションという概念が注目されています。術後の早期回復には栄養管理とリハビリが不可欠であり、患者さんの良好な栄養状態は疾患の治療において非常に重要な要素です。実際に周術期の栄養不良状態の患者は、周術期の合併症の発症率が高く、在院日数が長い、さらには栄養状態と死亡リスクには相関関係があることも報告されています。

このようにプレリハビリテーションにおいて患者さんの栄養状態を評価し、介入が必要な場合は当センター独自の介入も行います。

周術期の栄養サポートに有用な人參養榮湯

患者さんの栄養状態を改善させる方法は一般的には人工栄養による介入が主に行われますが、当センターでは経口摂取が可能な患者さんには人參養榮湯による介入を積極的に行っています。具体的には、大きな手術を受けられる患者さんで、食欲の低下など栄養面でのサポートが必要な患者さんや、フレイル・サルコペニアの患者さんには人參養榮湯による介入を行うことが多くあります。実際に当センターでの検討結果で、人參養榮湯を服用された患者さんの喫食率が有意に上昇したことを確認しています*。

また、切除可能な進行食道がんに対する標準治療として術前の2ヵ月間に化学療法を3クール施行しますが、2クール目、3クール目に食欲低下をきたすことが多くあります。ところが化学療法を開始する前から人參養榮湯による介入を開始することで食欲低下がなかったというケースを経験しています。

ただし、栄養不良がある周術期の患者さんのすべてが人參養榮湯の対象とはなりません。人參養榮湯を最低でも2週間以上服用していただけることが必要です。一般的に栄養サポートは2週間が目安とされていますが、人參養榮湯も同様に“時間”が必要と考えています。したがって、1週間後に手術が予定されているような患者さんは人參養榮湯の適用とはしていません。

良好な服薬コンプライアンスも重要な要素であり、そのためには患者さんが漢方薬を受け入れてくれることが必要です。漢方薬の服用経験があれば比較的受け入れていただけますが、漢方薬を初めて服用される患者さんはすべての方が受け入れてはくれません。漢方薬の服用を嫌がられる患者さんには服用を強要はしていません。また、嚥下機能に問題はないかどうかにも注意が必要です。

人參養榮湯の服用を受け入れてくださる患者さんには分2と分3のどちらが良いかをお聞きして、ご希望に沿っ



て処方しています。また、細粒剤の飲み込みにくさを訴える患者さんもらっしゃいますが、そのような場合は嚥下用のゼリーなどと一緒に服用していただくこともあります。

人參養榮湯は、手術の直前まで服用を続けても弊害はありません。周術期では服用し続けていた薬剤やサプリメントを中止するなど薬剤の調節も必要で、患者さんは不安を抱かれます。しかし、漢方薬は調節が不要な数少ない薬剤ですから、患者さんの支えにもなるというメリットがあります。

このほかに、人參養榮湯による食欲低下の改善は、経腸栄養から経口摂取に移行を促進することにも有用であることを確認しています*。

漢方薬は長く服用できることが大きなメリット

栄養状態の不良は周術期に限らず、治療継続の阻害要因となることから、適切な栄養サポートによる良好な栄養状態の維持が重要であり、食欲低下を改善する人參養榮湯は周術期に限らず栄養管理における大きな武器になると思います。

高齢化が急速に進行している医療現場において、漢方薬は患者さんをあらゆる角度からサポートできる可能性を有していますから、より多くの先生方に活用していただきたいと思います。

漢方薬は長く服用できるというメリットがあります。たとえ状態が良くなっても、薬の服用を止めることは患者さんの不安につながりますが、人參養榮湯などの漢方薬は長期間の服用でも安全性が高いため、患者さんの支えになってくれます。さらに漢方薬は患者さんの健康維持にも寄与することが期待できます。周術期に限らず、漢方薬によるサポートはこれからの医療に不可欠だと思っています。

※詳細はphil漢方 No.81: 9-11, 2020をご参照ください。

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