

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～



▶ 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”の発症に対する人参養栄湯の効果を中心に研究成果をご紹介いただき、人参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参養栄湯

一 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 -クロトーマウス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榮湯は“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。人參養榮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ます。

がん支持療法としての 人參養榮湯の可能性

— 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。

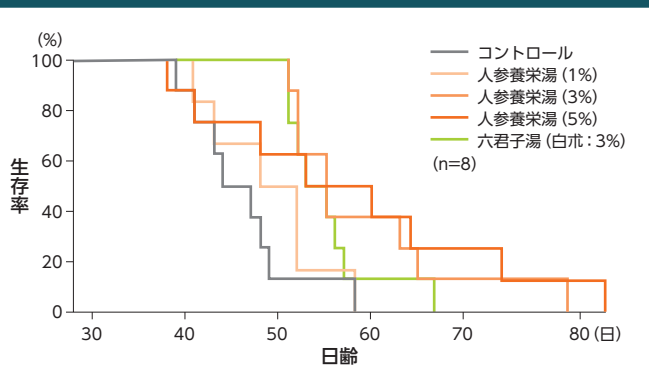
抗がん化学療法の副作用症状は多岐にわたりますが、中でも食欲不振は非常に多くみられる症状の一つです。しかも、食欲不振はがん悪液質症状と相まって、患者さんの栄養状態の悪化に影響を及ぼすことから、食欲不振を制御することはがん治療における重要な課題の一つと考えられます。

そこで、“がんとの共存”において人參養榮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、人參養榮湯の併用でそ

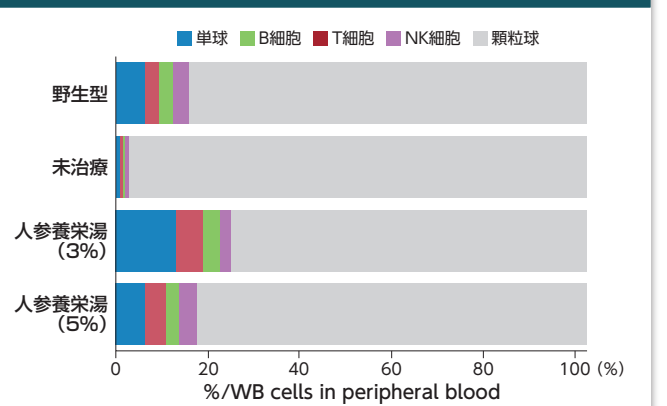
図1 | 人參養榮湯のフロート欠損マウスにおける寿命延長効果



コントロール群の全生存期間は46.1日であったが、人參養榮湯3%混餌投与群は59.3日、5%混餌投与群は55.3日であり、人參養榮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

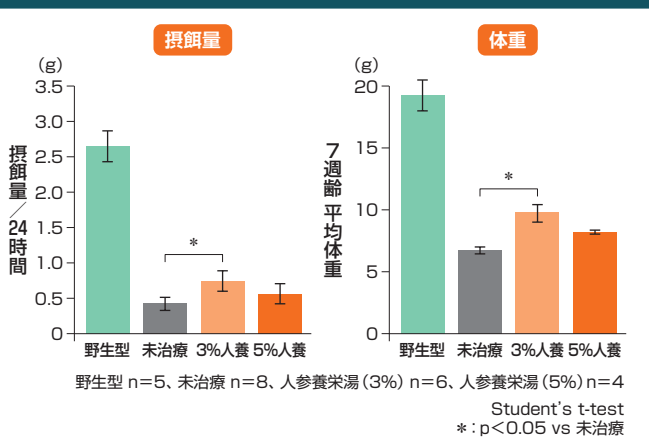
図3 | 白血球中の単球・リンパ球構成比に対する人參養榮湯の効果



白血球中の単球・リンパ球・顆粒球の組成比は、人參養榮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

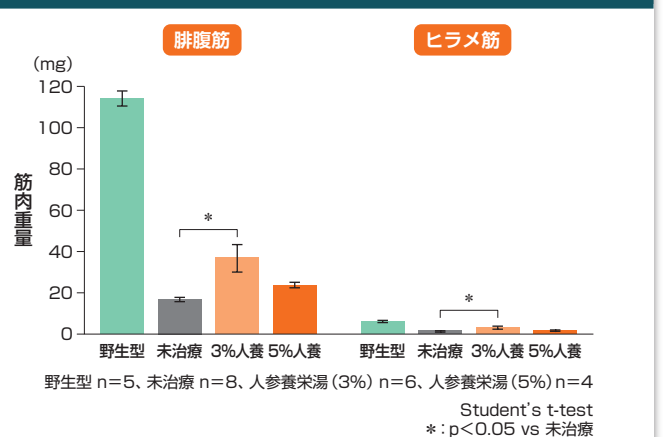
図2 | 摂餌量と体重に対する人參養榮湯の効果



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、人參養榮湯(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榮湯の効果



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、人參養榮湯(3%混餌群)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～

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)。人参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。

さらに人参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・デアシルグレリン、および総グレリンは人参養栄湯の併用によって有意に改善しました(図6)。

次に、人参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は人参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参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参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、人参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、人参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⁾。

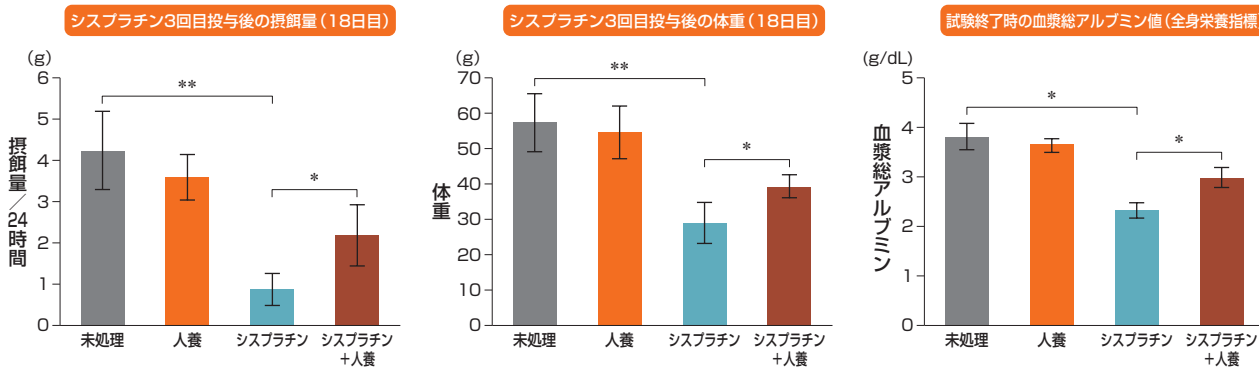
このように人参養栄湯は複数の経路を使いながら、食欲の増進および食欲抑制の解除を行っていると考えられます。

III がんロコモに対する人参養栄湯の可能性

― 最近ではがんロ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 | 人参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

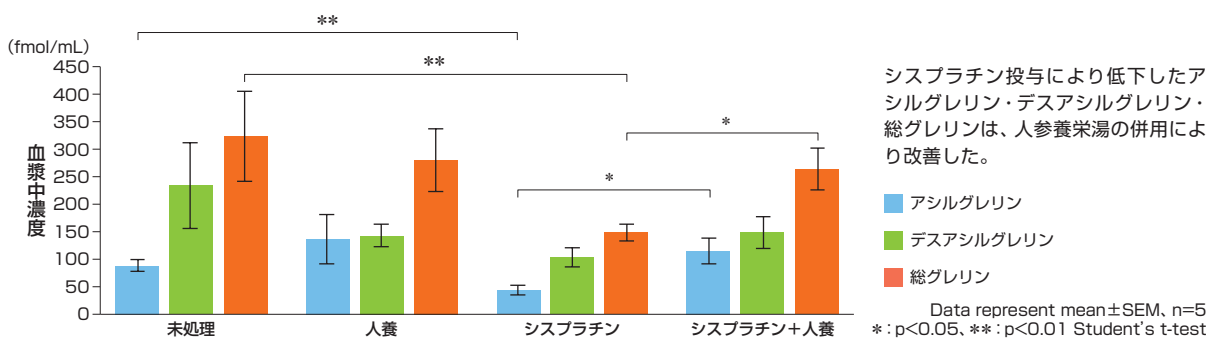


シスプラチン投与群では摂餌量、体重は未処理群に比して有意に低下したが、人参養栄湯併用群ではその低下が有意に抑制され、血漿総アルブミン値の低下も有意に回復した。

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 | 人参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・デアシルグレリン・総グレリンは、人参養栄湯の併用により改善した。

■ アシルグレリン
■ デアシルグレリン
■ 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、人参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⁾。

一人参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、人参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、人参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、人参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)。

一人参養栄湯は“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”の発症に対して人参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参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参養栄湯併用群では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、人参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。

一人参養栄湯はがん支持・緩和療法に有用ですか。

高橋 われわれの検討の結果から、人参養栄湯はがん支持・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参養栄湯の効果

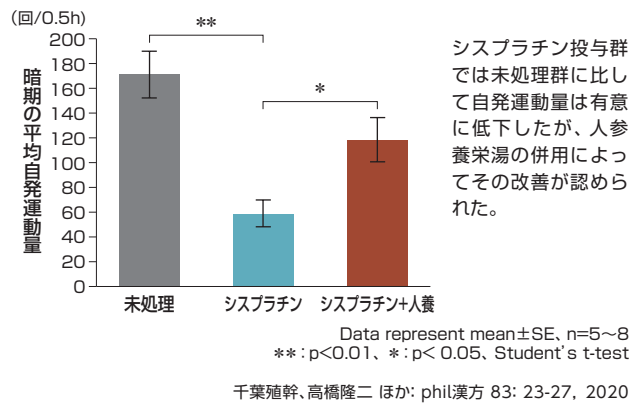


図8 | シスプラチン投与による筋肉湿重量減少に対する人参養栄湯の効果

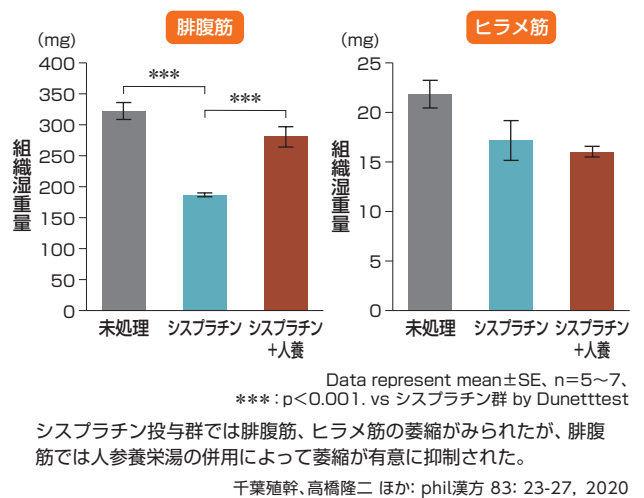
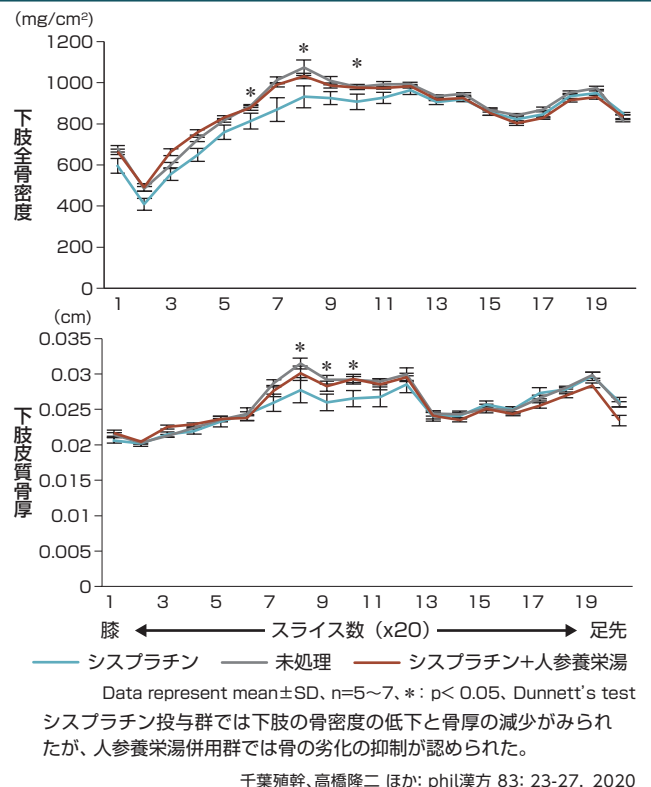


図9 | シスプラチン投与後の下肢骨密度に対する人参養栄湯の効果



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(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 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) 千葉補幹、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) 千葉補幹、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 医歯学総合研究科
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。