

# 婦人科疾患術前の貧血治療における 人参養栄湯の有用性の検討

大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学教室(大阪府) 八木 太郎、澤田 健二郎

婦人科疾患で手術予定の患者における貧血の罹患率は高く、手術後入院期間の延長・再入院や合併症罹患の危険因子である。また、精神状態の変調は手術で入院予定の患者における手術のアウトカムの悪化などにつながる。そこで、手術前の貧血治療において、鉄剤に加えて人参養栄湯を併用投与することによる貧血症状の改善効果、手術前の身体的・精神的な不定愁訴に対する治療効果を鉄剤単独投与群と比較検討したところ、人参養栄湯を併用することにより、貧血に加えて疲労感・不安感の改善効果が認められた。

**Keywords** 人参養栄湯、貧血、倦怠感、不安感

## はじめに

貧血は非常に一般的な疾患であり世界人口の30%以上、特に婦人科疾患のため手術を予定している患者の50%程度が罹患していると報告されている<sup>1, 2)</sup>。婦人科疾患患者においては、ほとんどが過多月経、不正出血などを背景とした鉄欠乏性貧血を呈する。また術前の貧血は手術のアウトカムや術後合併症にも影響し、非心臓手術患者の術後30日の死亡率は非貧血群と比べて貧血群で有意に高く術後合併症率においても同様の結果であったとする報告<sup>3)</sup>や、腹腔鏡下子宮摘出術後において術前の貧血は手術後の入院期間の延長、再入院および術後合併症の罹患率を高める危険因子であるとする報告<sup>4)</sup>などがある。

一方で、不安や気分の落ち込みといった精神状態の変調は手術で入院予定の患者の25~80%でみられ、年齢が若いこと、女性であること、睡眠不足であること、初回手術であること、癌の既往があること、婦人科もしくは美容整形手術であること、全身麻酔であること、などがリスク因子であると報告されているが<sup>5)</sup>、このような精神状態は不眠や疲労感といった不定愁訴につながる可能性があり<sup>6)</sup>、さらに手術のアウトカムの悪化<sup>7, 8)</sup>や術後合併症の増加<sup>9, 10)</sup>、術後疼痛の増大<sup>11)</sup>につながると報告されている。

さらにこれらを改善させることで周術期のアウトカムを改善させられる可能性がある<sup>1, 2, 5)</sup>。

人参養栄湯(以下、NYT)は、これまでに貧血に対する有効性<sup>12, 13)</sup>に加えて、疲労感に対する有効性<sup>14-20)</sup>や、不安感やうつ病、アルツハイマー病、パーキンソン病などでみられる無気力・無情動性といった精神症状に対する有効

性<sup>21-25)</sup>が動物実験から臨床研究において報告されている。以上から手術前の貧血に加えて身体的・精神的な不定愁訴に対しても有効性が期待されるが、婦人科疾患術前の貧血および付随する不定愁訴に対してNYTを投与し、その治療効果を前向きに検討した報告は数少ない。

そこで、本研究は婦人科疾患の術前に貧血を認めた症例に対して、鉄剤に加えてNYTを投与し、貧血の改善効果および手術前に訴える不定愁訴に対する治療効果およびその安全性を評価することを目的とした。

## 対象と方法

当院産婦人科を受診し婦人科疾患のため手術を予定された20歳以上の患者で、術前のHb値が11.0g/dL未満の貧血があり婦人科疾患以外に貧血の原因となりうる疾患を有していないものを対象とした。対象患者に、鉄剤(クエン酸第一鉄ナトリウム)100mg/日もしくは同量の鉄剤とクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の併用を行い、鉄剤を単独投与した鉄剤単独群とNYTの併用を行ったNYT併用群で比較検討した。また全ての対象患者に対し文書によるインフォームドコンセントを実施し、試験に同意した対象患者を、乱数表を用いて鉄剤単独群とNYT併用群の2群に1:1に無作為割付した。

評価方法として、有用性の評価は、Hb値、Ht値、血清Fe値、血清フェリチン値、Cancer Fatigue Scale(CFS)、ピッツバーグ睡眠質問票(Pittsburgh Sleep Quality Index; PSQI)および不安に対する視覚的評価スケール(Visual Analogue Scale for Anxiety; VAS-A)の治療前

後の群内比較およびそれぞれの変化量の群間比較で行い、有害事象についても検討した。

CFSは15項目からなる疲労の程度を測るスケールであり、身体的倦怠感・精神的倦怠感・認知的倦怠感の3つの下位尺度から構成され、合計スコア(総合的倦怠感)が高いほど疲労感が強いことを意味する<sup>26)</sup>。

PSQIは18項目からなる質問紙であり、睡眠の質・睡眠時間・入眠時間・睡眠効率・睡眠困難・眠剤使用・日中の眠気などによる日常生活への支障の7つの下位尺度から構成され、得点が高いほど睡眠が害されていると判定される。汎用性の高い睡眠指標として評価されている<sup>27)</sup>。

VAS-Aは100mmの直線からなり、左端(0mm)は全く不安を感じない状態を、右端(100mm)は想像できる最も不安な状態を表している。周術期の不安を評価する指標として有用である<sup>28, 29)</sup>。

統計学的解析には、JMP 16.0.0(SAS Institute Inc.,

表1 患者背景

	鉄剤単独群(12例)	NYT併用群(13例)	p値
年齢(歳)	42.9 ±4.5	45.3 ±8.7	n.s.
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.1 ±2.6	22.4 ±2.8	n.s.
投与期間(日)	31.4 ±13.7	36.8 ±22.5	n.s.
原疾患(重複あり)	<b>【良性】</b> 子宮筋腫：4例 内膜症性嚢胞：1例 卵巣腫瘍：2例 卵巣嚢腫：1例 子宮頸部嚢胞性病変：1例 粘膜下筋腫：1例  <b>【悪性】</b> 子宮頸癌：2例 卵巣癌：1例 子宮体癌：2例 子宮頸部肉腫：1例	<b>【良性】</b> 粘膜下筋腫：1例 子宮筋腫：4例 内膜症性嚢胞：2例 卵巣腫瘍：2例 子宮内膜症：1例  <b>【悪性】</b> 子宮頸癌：2例 卵巣癌：2例	
月経の有無	未閉経：12例	未閉経：12例 閉経：1例	n.s.
ホルモン療法	なし：9例 あり：3例(レルゴリクス)	なし：11例 あり：2例(レルゴリクス、リュプロレリン酢酸塩)	n.s.

Mean±SD, Wilcoxon rank sum test or Fisher's exact test

表2 投与前後の推移

	鉄剤単独群(12例)			NYT併用群(13例)			
	投与前	投与後	p値	投与前	投与後	p値	
Hb(g/dL)	9.9±0.9	11.8±1.3	0.0008	9.8±1.0	12.0±1.2	0.0002	
Ht(%)	32.4±1.9	36.9±3.2	0.0017	32.8±2.0	38.1±3.6	0.0002	
Fe(μg/dL)**	58.0±55.2	121.1±81.0	n.s.	26.5±21.9	73.7±39.1	0.028	
フェリチン(ng/mL)**	13.0±12.2	20.1±11.0	n.s.	65.7±150.6	85.0±176.0	0.028	
CFS	身体的	5.5±4.0	3.8±3.4	n.s.	8.1±5.2	3.2±2.7	0.002
	精神的	6.8±2.8	6.8±2.1	n.s.	9.2±3.2	6.5±2.8	0.045
	認知的	3.6±4.1	1.8±2.4	n.s.	3.2±2.9	1.2±1.7	0.0039
	総合	15.9±8.5	12.4±5.4	n.s.	20.5±8.9	10.8±5.7	0.0005
VAS-A(mm)	35.8±29.4	30.4±27.0	n.s.	46.5±25.3	23.1±19.9	0.001	
PSQI	4.7±1.7	4.6±1.5	n.s.	5.8±3.0	4.8±3.0	n.s.	

\*\*鉄剤単独群 n=10, NYT併用群 n=6  
Mean±SD, Wilcoxon signed rank test

Cary, NC, USA)を用いて、適宜Wilcoxon signed rank test, Wilcoxon rank sum testあるいはFisher's exact testで検定した。p<0.05を統計学的有意差ありとした。値は平均値(mean)±標準偏差(standard deviation; SD)で示した。

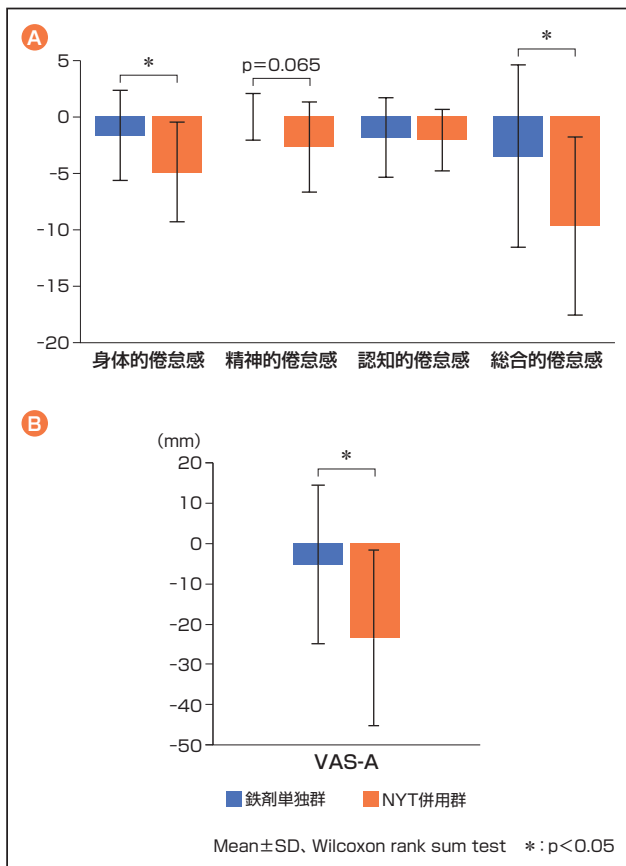
## 結果

同意を得られた対象症例は32例であり、最終的に評価が可能であった鉄剤単独群12例およびNYT併用群13例を解析し検討した。

対象患者の患者背景を表1に示す。これらの項目には両群間で統計学的な差を認めなかった。鉄剤単独群では、治療前後で比較すると、治療後でHb値およびHt値の有意な上昇を認めしたが、CFSやVAS-A、PSQIには統計学的な差を認めなかった。一方でNYT併用群では、治療前後で比較すると、治療後でHb値とHt値の有意な上昇に加えて、CFSの有意な低下(身体的倦怠感、精神的倦怠感、認知的倦怠感、総合的倦怠感)およびVAS-Aの有意な低下を認めた。PSQIに関しては、治療前後で統計学的に有意な差を認めなかった。また、血清Fe値および血清フェリチン値は、実測値のある鉄剤単独群10例、NYT併用群6例において治療前後で比較すると、治療後でNYT併用群でのみ有意な上昇がみられた(表2)。

投与前後の各評価項目の変化量について両群間の比較では、Hb値、Ht値、認知的倦怠感、PSQIにおいては2群間で有意差はなかったが、身体的倦怠感(-1.7±4.0 vs. -4.9±4.4)、総合的倦怠感(-3.5±8.1 vs. -9.7±7.9)ではNYT群で有意に減少量が大きく、精神的倦怠感(0±2.1 vs. -2.7±4.0)では同様の傾向を認めた(p=0.065)(図A:次頁参照)。VAS-A(-5.3±19.7 vs. -23.5±21.7)は、NYT併用群で有意に減少量が大きかった(図B:次頁参照)。本期間中、NYT併用群で肝機能障害が1例にみられた。

図 変化量の比較



## 考察

本研究では、術前の貧血治療において、鉄剤に加えてNYTを併用投与することにより、貧血症状の改善に加えて、術前の身体的・精神的な不定愁訴に対する治療効果の検討を行った。貧血に対しては、Hb値、Ht値において鉄剤単独群、NYT併用群ともに有意な上昇を認め、さらにNYT併用群においてのみ血清フェリチン値の有意な上昇を認めた。一方で不定愁訴に対しては、NYT併用群でのみ疲労感の指標であるCFSにおいて身体的・精神的・総合的な疲労感およびVAS-Aの有意な改善がみられ、鉄剤単独群と比較しても統計学的に有意な改善を認めた。疲労感や不安は貧血との関連も強く、婦人科手術の術前の貧血治療における鉄剤に加えてのNYT併用療法の有用性が示唆された。

NYTは、骨髄多能性造血幹細胞に対する分化促進作用を有し骨髄造血を促進することが報告されており<sup>30-32)</sup>、臨床的にも貧血への有効性が示されている<sup>12, 13)</sup>。つまり鉄剤とは異なる機序での貧血治療であるため鉄剤治療との増強効果が期待されるが、今回の検討では鉄剤単独群とNYT併用群で貧血改善効果に統計学的な有意差は認めなかった。原因としては、婦人科疾患の特性として患者の元

来の全身状態がそれほど悪くないために鉄剤の単独投与でも速やかな貧血の改善がみられること、今回検討した症例にHb < 8g/dLの重症例が1例のみであったこと、などが考えられた。

その一方で手術を受ける患者は、術後疼痛や合併症、手術結果への不安や家族の心配などの精神的苦痛を感じるほか、療養環境に対する不慣れや非日常的な生活時間とのズレなどのストレスを受けており、これらが手術前の身体・精神症状に影響を及ぼし疲労感などの不定愁訴につながると考えられる<sup>5, 6)</sup>。一般的には患者教育や医療者あるいは家族とのコミュニケーションが重要であり、抗不安薬の効果は限定的で確立された薬物療法がないのが現状である<sup>5, 33)</sup>。今回の術前の不安感及び疲労感に対するNYTの有効性はそれを打破する試金石となる可能性がある。さらに疲労感の原因として、まずは貧血そのものの存在が重要な要因であり貧血の改善によっても疲労感が改善する<sup>34)</sup>が、今回の検討では鉄剤単独群では倦怠感(CFS)と不安感(VAS-A)の有意な改善を認めず、NYTを併用することで著明な倦怠感の改善と不安の解消を認めた。このことはNYTの鉄剤との併用により単なる貧血の血液データ上の改善効果にとどまらず、身体症状、精神症状へも有効であったことを示唆する。

NYTの構成生薬において、人参に抗疲労作用<sup>35, 36)</sup>、五味子には骨格筋のPGC-1 $\alpha$ を介した疲労回復作用<sup>37)</sup>が報告されているほか、陳皮には抗不安作用<sup>38)</sup>、遠志には鎮静・催眠作用<sup>39)</sup>が報告されている。さらにNYTでは、抗うつ作用<sup>40)</sup>やアパシー様モデルマウスにおけるアパシー症状を改善することが報告されており<sup>41)</sup>、これらにより身体症状、精神症状の改善効果が得られたのではないかと推察する。

日常臨床においては術前の患者の訴える様々な不安や不定愁訴などに対して抗不安薬が選択肢として考慮されるが、依存性や眠気、めまい、倦怠感といった副作用が懸念される。その一方で、NYTには依存性や眠気といった副作用がなく、高齢者でも安全に使用できる可能性がある<sup>20)</sup>。今回の検討でも副作用はNYT併用群での軽度肝機能異常1例のみであり安全に使用できたと考えている。

以上、婦人科疾患における術前の貧血に対して、鉄剤に加えてNYTを併用することにより、貧血の改善に加えて、疲労感・不安感の有意な改善を認めた。貧血を改善することにより術後の合併症の頻度を減らす可能性のみならず、疲労感・不安感の改善は術後の患者の回復・QOLに直結するため、この併用療法は婦人科診療において有効な治療の選択肢であることが示唆された。



## 【参考文献】

- 1) Neef V, et al.: Current concepts in the evaluation and management of preoperative anemia. *Curr Opin Anaesthesiol* 34; 352-356, 2021
- 2) Muñoz M, et al.: Pre-operative anaemia: Prevalence, consequences and approaches to management. *Blood Transfus* 13; 370-379, 2015
- 3) Musallam KM, et al.: Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 378; 1396-1407, 2011
- 4) Tyan P, et al.: The effect of anemia severity on postoperative morbidity among patients undergoing laparoscopic hysterectomy for benign indications. *Acta Obstet Gynecol Scand* 99; 112-118, 2020
- 5) Stamenkovic DM, et al.: Preoperative anxiety and implications on postoperative recovery: what can we do to change our history. *Minerva Anesthesiol* 84; 1307-1317, 2018
- 6) Husain M, et al.: Medically unexplained symptoms: assessment and management. *Clin Med (Northfield Il)* 21; 13-18, 2021
- 7) Cserép Z, et al.: The impact of preoperative anxiety and education level on long-term mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 7; 86, 2012
- 8) Székely A, et al.: Anxiety Predicts Mortality and Morbidity After Coronary Artery and Valve Surgery-A 4-Year Follow-Up Study. *Psychosom Med* 69; 625-631, 2007
- 9) Britteon P, et al.: Association between psychological health and wound complications after surgery. *Br J Surg* 104; 769-776, 2017
- 10) Hirschmann MT, et al.: The unhappy total knee arthroplasty (TKA) patient: higher WOMAC and lower KSS in depressed patients prior and after TKA. *Knee Surgery, Sport Traumatol Arthrosc* 21; 2405-2411, 2013
- 11) Sobol-Kwapinska M, et al.: Psychological correlates of acute postsurgical pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain* 20; 1573-1586, 2016
- 12) 安東規雄: 産婦人科領域における貧血に対する人參養榮湯の単独使用による増血効果について. *日東医誌* 50; 461-470, 1999
- 13) Motoo Y.: Herbal medicine Ninjinyoeito ameliorates ribavirin-induced anemia in chronic hepatitis C: A randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 11; 4013-4017, 2005
- 14) Nomura S, et al.: Immunotherapeutic effects of Ninjin-yoeito on patients with multiple myeloma. Vol. 15, *Current Trends in Immunology*. 19-27, 2014
- 15) Sato S.: Apathy and fatigue in autistic spectrum disorder improved by Japanese herbal medicine: TSUMURA Ninjin'yoeito extract. *Psychiatry Clin Neurosci* 72; 540-540, 2018
- 16) Fukuhara K, et al.: The Effect of Ninjinyoeito for Patients Undergoing Chemotherapy. *Jpn J Cancer Chemother* 46; 1033-1037, 2019
- 17) 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 (August); 21-24, 2018
- 18) Okada K, et al.: Impact of Ninjin'Yoeito on Fatigue in Patients Receiving Nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Therapy: A Prospective, Single-Arm, Phase II Open Label, Nonrandomized, Historically-Controlled Study. *Curr Ther Res* 93; 100605, 2020
- 19) 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
- 20) Suzuki S, et al.: Safety and Effectiveness of Ninjin'yoeito: A Utilization Study in Elderly Patients. *Front Nutr* 6 (February); 1-8, 2019
- 21) Kawabe M, et al.: Ninjinyoeito improves anxiety behavior in neuropeptide Y deficient zebrafish. *Neuropeptides* 87; 102136, 2021
- 22) Ozaki S, et al.: Psychotropic Effects of Ninjin-yoei-to, Cognition of Antipsychotic Activity through "Go-gyo" Theory. *J Japanese Assoc Orient Psychosom* 7; 80-88, 1992
- 23) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. *Front Pharmacol* 9 (OCT); 1-11, 2018
- 24) Oizumi H, et al.: Ninjin'yoeito, a traditional Japanese Kampo medicine, suppresses the onset of anhedonia induced by dysfunction in the striatal dopamine receptor type 2-expressing medium spiny neurons. *Neuroreport* 32; 869-874, 2021
- 25) Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo (traditional Japanese) medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. *Psychogeriatrics* 16; 85-92, 2016
- 26) Okuyama T, et al.: Development and Validation of the Cancer Fatigue Scale. *J Pain Symptom Manage* 19; 5-14, 2000
- 27) Mollaveya T, et al.: The Pittsburgh sleep quality index as a screening tool for sleep dysfunction in clinical and non-clinical samples: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 25; 52-73, 2016
- 28) Kindler CH, et al.: The Visual Analog Scale Allows Effective Measurement of Preoperative Anxiety and Detection of Patients' Anesthetic Concerns. *Anesth Analg* 90; 706-712, 2000
- 29) Facco E, et al.: Validation of visual analogue scale for anxiety (VAS-A) in preanesthesia evaluation. *Minerva Anesthesiol* 79; 1388-1395, 2013
- 30) Takano F, et al.: Oral Administration of Ren-Shen-Yang-Rong-Tang 'Ninjin'yoeito' Protects against Hematotoxicity and Induces Immature Erythroid Progenitor Cells in 5-Fluorouracil-Induced Anemia. Evidence-Based Complement Altern Med 6; 247-256, 2009
- 31) Okamura S, et al.: A traditional Chinese herbal medicine, Ren-shen-yang-rong-tang (Japanese-name: Ninjin-yoei-to) augments the production of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor from human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Int J Immunopharmacol* 13; 595-598, 1991
- 32) Inoue T, et al.: Herbal drug ninjin'yoeito accelerates myelopoiesis but not erythropoiesis in vitro. *Genes to Cells* 19; 432-440, 2014
- 33) Walker KJ, et al.: Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 92; 101-102, 2009
- 34) Yokoi K, et al.: Iron deficiency without anaemia is a potential cause of fatigue: meta-analyses of randomised controlled trials and cross-sectional studies. *Br J Nutr* 117; 1422-1431, 2017
- 35) 安達浩二 ほか: 高麗人參エキスの中枢興奮および抑制作用. 第8回日本補完代替医療学会 学術集会 抄録集; 86, 2005
- 36) 森元康夫 ほか: マウス疲労モデルにおけるキノリン酸の関与について-第2報 肉體運動負荷モデルでの検討-. 日本薬学会第129年会要旨集 4; 274, 2009
- 37) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 $\alpha$  expression in the skeletal muscle of exercised rats. *J Med Food* 17; 28-35, 2014
- 38) 伊東 彩 ほか: 生葉陳皮の薬理作用-抗不安作用に関して-. *phil漢方* 46; 26-28, 2014
- 39) 雨谷 栄: 生薬の謎を解く薬理講座43 遠志. *漢方と最新治療* 25; 195-196, 2016
- 40) Murata K, et al.: Ninjinyoeito Improves Behavioral Abnormalities and Hippocampal Neurogenesis in the Corticosterone Model of Depression. *Front Pharmacol* 26; 9: 1216, 2018
- 41) 山田ちひろ ほか: 人參養榮湯はドパミンD<sub>2</sub>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巣作り行動を改善する. *薬理と治療* 46; 207-216, 2018