

# ophil 漢方

特集

フレイル漢方  
薬理研究会

第5回 フレイル漢方薬理研究会学術集会

## 健康長寿と人参養栄湯

日時: 2022年8月6日(土)  
14:30~19:30

〔大阪会場〕

会場: **東京会場**

帝国ホテル東京  
本館2階「孔雀の間(東)」

**大阪会場**

ANAクラウンプラザホテル大阪  
3階「万葉の間」

**名古屋サテライト会場**

ヒルトン名古屋  
4階「竹の間」

**福岡サテライト会場**

ヒルトン福岡シーホーク  
1階「アルゴス」



〔東京会場〕



MEDICAL  
Publisher

# CONTENTS

特集

第5回 フレイル漢方薬理研究会学術集会

## 健康長寿と人参養栄湯

開会のご挨拶 … 3

乾 明夫

### ▶ Session I フレイルに関する最新の話

① COPD骨格筋合併症に対する漢方薬の効果 … 4

座長 相良 博典 演者 浅井 一久

② 基礎研究からみた人参養栄湯の抗フレイル作用 … 6

座長 大澤 匡弘 演者 武田 宏司

### ▶ Session II がん治療と人参養栄湯

① 人参養栄湯による腫瘍免疫活性化作用と  
骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC) … 8

座長 上園 保仁 演者 磯濱 洋一郎

② 消化器がん化学療法中における  
支持療法としての人参養栄湯への期待 … 10

座長 加島 雅之 演者 福原 研一郎

③ 多発性骨髄腫治療における疲労・倦怠感の  
改善効果 ～人参養栄湯の一つのポテンシャル～ … 12

座長 丸中 良典 演者 伊藤 量基

④ 肺がん周術期における人参養栄湯の可能性 … 14

座長 丸中 良典 演者 眞庭 謙昌

総合討論 … 16

### ▶ 特別講演

講演 I 活動性食欲不振モデルマウスを用いた  
食欲不振の治療法開発

Activity based anorexia mouse models as a tool for  
identifying potential treatment options for anorexia … 18

座長 矢田 俊彦 演者 Herbert Herzog

講演 II がん悪液質と人参養栄湯 … 20

座長 櫻井 孝 演者 乾 明夫

閉会のご挨拶 … 23

乾 明夫

phil漢方  
No. 92

(2022年10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

## 開会のご挨拶



### 乾 明夫 先生

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

フレイル漢方薬理研究会は、2016年11月に発足して以降、世話人の先生方はもちろんのこと、全国の多くの先生方にご支援・ご協力をいただき、着実に成果を挙げつつあります。

学術集会も今回が5回目の開催となります。セッションⅠでは「フレイルに関する最新の話題」として2演題のご講演をいただきます。セッションⅡではがん治療を取り上げ、「がん治療と人参養栄湯」をテーマに4演題のご講演、さらには総合討論の場を設け、座長・シンポジストの先生方、ご聴講いただいている先生方とともにがん治療における人参養栄湯の効果・位置づけなどについて検討したいと考えております。

近年、がん治療は新規の治療薬や新たな手術方法の開発などによって著しく進歩していますが、生存期間の延長に伴い緩和・支持療法の重要性がますます高まっており、漢方薬への期待も大きくなりつつあります。本会では、いろいろな視点からがん治療における人参養栄湯の可能性を探りながら、健康長寿に向けて人参養栄湯、さらには漢方薬の役割について考えてまいります。

# COPD骨格筋合併症に対する漢方薬の効果



**座長** 相良 博典 先生

昭和大学病院 病院長/  
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) 主任教授

**演者** 浅井 一久 先生

大阪公立大学大学院医学研究科  
呼吸器内科学 准教授



## COPD治療による身体活動性向上の重要性

慢性閉塞性肺疾患(COPD)は長期のタバコ煙曝露により生ずる慢性炎症性肺疾患で、世界的には死因の第三位に位置付けられている。COPDは病変の首座が肺でありながら、サルコペニアやフレイルをきたすことが多いことも知られている。2022年改定のガイドラインではCOPDの管理目標について「将来リスクの低減」の項目に、“疾患進行の抑制および健康寿命の延長”を掲げている<sup>1)</sup>。

COPDの治療は、吸入薬を中心とした薬物療法が中心だが、加えて非薬物療法も重要であり、ガイドラインでは運動耐容能と身体活動性の向上・維持も重要であることが明記されている<sup>1)</sup>。この背景には、COPD患者は健康者に比して身体活動性が低下している<sup>2)</sup>、身体活動性が低いCOPD患者の生命予後は極めて不良である<sup>3)</sup>、Sedentary time(活動していない時間)が長い患者群は短い患者群に比して生命予後は不良である<sup>4)</sup>、などの報告がある。

## COPDの全身性炎症と併存症 -フレイル・サルコペニア-

COPDは全身性炎症を示すため、炎症による栄養障害が生じ、さらに骨格筋機能障害や骨粗鬆症、サルコペニアをきたすことが知られている。

COPDでは、呼吸のためにエネルギー消費が増大するが、その一方でエネルギー摂取が減少するという負のエネルギーバランスが栄養障害を招き、骨格筋機能障害(筋力

の低下、筋線維構成・酵素活性の変化、サルコペニア)をきたすことも知られている(図1)。

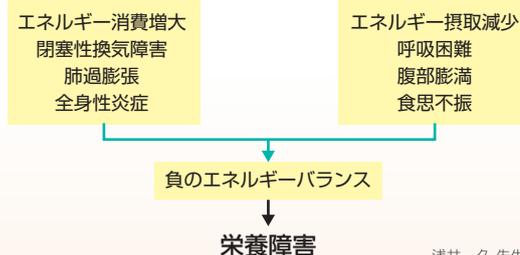
COPD患者におけるサルコペニアの有病率に関する報告では、COPDの重症度が高くなるにつれて有病率も上昇していること<sup>5)</sup>、さらにサルコペニアを有するCOPD患者の生命予後は極めて不良であることが明らかにされている<sup>6)</sup>。

筋肉量の減少だけでなく筋肉の質的变化をきたすことも知られており、COPD患者では遅筋線維が減少し速筋線維が優位となる<sup>7)</sup>。しかも速筋は乳酸性アシドーシスに陥りやすく、労作時の呼吸困難をより起こしてしまうという変化が起きる。

## COPDの骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果

人參養榮湯は病後・術後の食欲不振や倦怠感に広く用いられる漢方薬で、フレイルを有するCOPD患者においてCAT(COPD assessment test)スコアや不安・抑うつ

図1 COPDの栄養障害の原因



浅井一久 先生 提供

スコアを改善したことが報告されている<sup>8)</sup>。基礎試験では老化モデルマウスや悪液質モデルマウスにおいて筋肉量の低下やアミノ酸代謝を改善したことが報告されており<sup>9, 10)</sup>、その機序として人參養榮湯の生薬成分が抗酸化能を高める経路のPGC-1 $\alpha$ 経路を活性化することが報告されている<sup>11)</sup>。

さらに、人參養榮湯による筋肉量の減少抑制効果について、マウスの後脚を固定化したHindlimb suspension modelを用いた検討では、人參養榮湯の併用で減少した下肢の筋肉量は有意に改善し、その機序についてIGF-1、mTORのリン酸化などを伴っていることが示されている<sup>12)</sup>。

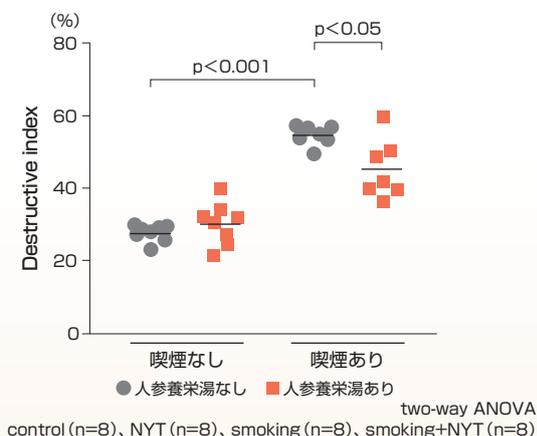
われわれはこれらの検討結果を踏まえて、COPDモデルマウスにおける人參養榮湯の効果を検討した<sup>13)</sup>。小動物喫煙曝露システムを用いて1時間/日 $\times$ 5日/週 $\times$ 12週間の喫煙曝露したCOPDモデルマウスでは、ヒトと同様に肺気腫を形成し、筋肉量の減少がみられる。

このモデルマウスに人參養榮湯を投与すると、Destructive index (肺胞の破壊指数)は人參養榮湯投与群で有意な改善がみられた(図2)。

骨格筋に関しても人參養榮湯を投与すると、筋肉中のPGC-1 $\alpha$ 発現は有意に上昇した(図3)。さらにマウスの下肢CTで筋肉量を定量化したところ、喫煙によって減少する筋肉量が人參養榮湯の投与によって有意に増加したことが示された(図4)。また、喫煙によって減少する遅筋が人參養榮湯の投与で増加することから、筋肉の組成も改善することが示された。

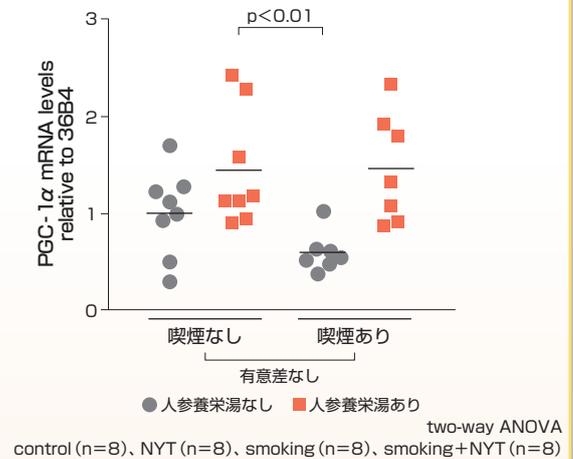
以上の結果から、人參養榮湯は身体活動性の向上、フレイル・サルコペニアに有用な薬剤であり、COPD治療における併用薬として期待できる薬剤であると考えている。

図2 COPD骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果  
-Destructive index-



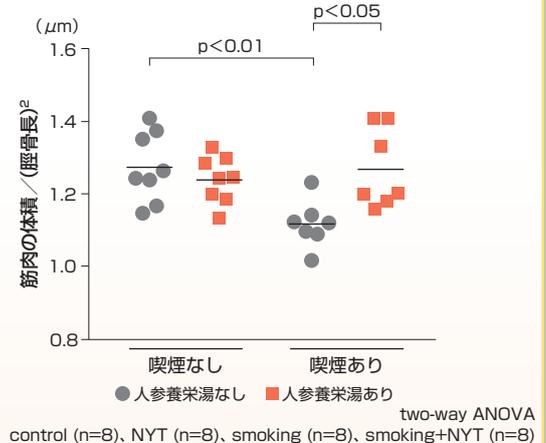
Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15; 3063-3077, 2020

図3 COPD骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果  
-PGC-1 $\alpha$ 発現レベル-



Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15; 3063-3077, 2020

図4 COPD骨格筋合併症に対する人參養榮湯の効果  
-脛骨長で補正した下腿筋肉量-



Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15; 3063-3077, 2020

【参考文献】

- 1) 一般社団法人 日本呼吸器学会: COPD診断と治療のためのガイドライン2022, メディカルレビュー社
- 2) Minakami Y, et al.: Respir Investig 52: 41-48, 2014
- 3) Waschki B, et al.: Chest 140: 331-342, 2011
- 4) Furlanetto C, et al.: Respir Care 62: 579-587, 2017
- 5) Jones SE, et al.: Thorax 70: 213-218, 2015
- 6) Benz E, et al.: ERJ Open Res 2022 Jan 10;8(1):00628-2021.
- 7) Richardson RS, et al.: Am J Respir Crit Care Med 169: 89-96, 2004
- 8) Hirai K, et al.: J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 9) 高橋隆二, ほか: 日心療内誌 22: 16-19, 2018
- 10) Ohsawa M, et al.: Front Pharmacol 9: 1400, 2018
- 11) Kim YJ, et al.: J Med Food 17: 28-35, 2014
- 12) Takemoto R, et al.: Neuropeptides. 2021 Dec; 90: 102199.
- 13) Miyamoto A, et al.: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 15; 3063-3077, 2020

# 基礎研究からみた 人參養榮湯の抗フレイル作用



**座長** 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 准教授

**演者** 武田 宏司 先生

社会医療法人社団カレスサポロ  
時計台記念病院・クリニック 内科



## フレイルへの介入における人參養榮湯

フレイルは生物学的時間経過(エイジング)によって基本的に起きる現象と考えられるが、実際の患者においては、慢性疾患(慢性炎症(悪液質)・臓器機能不全・ポリファーマシー)、低栄養を中心とする栄養障害、サルコペニアを引き起こすような低活動の3つが上乘せされている状態と考えられる。したがって、これらのターゲットポイントに有効な方法論・薬剤があれば良いと思われる。漢方は経験的にこれらの病態にある程度の効果があることが示されており、エビデンスも急速に蓄積されつつある。

Friedらが提唱したフレイルサイクルを見ると、フレイルサイクルの悪循環の過程において、「サルコペニア」と「低栄養・摂食低下」は2つの大きなアクセルになっている。そして、人參養榮湯のこれらの作用点に対する効果の可能性が明らかにされつつある(図1)。

## サルコペニアに対する 人參養榮湯の効果とメカニズム

フレイルの中核をなす身体的フレイルは、サルコペニアの概念とオーバーラップしており、骨格筋量・質の低下が運動能力の低下だけでなく、フレイルの主要な自覚症状である全身倦怠感・疲労感を引き起こすことはよく知られている。人參養榮湯の抗サルコペ

ニア効果については、すでにSakisaka Nらによって臨床的に裏付けられている<sup>1)</sup>。

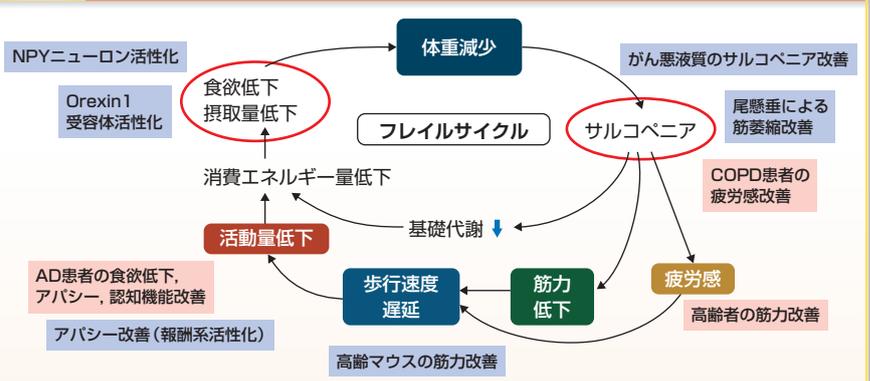
筋肉の萎縮は筋蛋白の分解と合成のバランスが崩れることによって起きる。しかも、筋蛋白分解と筋蛋白合成は萎縮の原因によって異なるが、サルコペニアは筋蛋白の分解と合成のいずれもが原因となっている。

筋萎縮に対する人參養榮湯の効果を検討したデータを紹介する。

### ● 廃用性筋萎縮モデルマウス<sup>2)</sup>

廃用性筋萎縮モデルマウスではヒラメ筋(遅筋)の萎縮が顕著だが、人參養榮湯投与によってヒラメ筋湿重量の有意な増加が確認されている。そのメカニズムについて、筋蛋白分解系には効果はみられなかったが、筋蛋白合成系ではmTORが有意に活性化され、さらに筋蛋白合成経路の最

図1 フレイルサイクルと人參養榮湯の作用点



Xue QL, et al. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 63: 984-990, 2008 (改変)

上流のIGF-1濃度を有意に上昇することが確認されている。

●シスプラチン誘発筋萎縮<sup>3)</sup>

シスプラチンは筋萎縮を起し、疲労感・倦怠感の一因となっていることが指摘されている。シスプラチン誘発筋萎縮モデルでは主に腓腹筋の萎縮が顕著だが、人參養榮湯はその萎縮を有意に抑制することが確認された。そのメカニズムについては、筋蛋白合成系に関して人參養榮湯が4E-BP1のリン酸化を促進していることが確認されているが、より顕著なのは筋蛋白分解系であり、人參養榮湯はAtrogin-1の発現量を有意に抑制した。オートファジーについてもLC3-I、LC3-IIの発現量を有意に抑制した(表1)。

●Klotho/Jclマウス<sup>4, 5)</sup>

人參養榮湯は、非常に短命なモデルであるKlothoマウスの生存期間を用量依存的に延長し、さらに筋萎縮を軽減する効果を有することも確認している。そのメカニズムについては、蛋白合成の促進効果が認められたが、むしろAtrogin-1の発現抑制が強く、オートファジーへの影響では人參養榮湯3%群でより強く見られ、主に蛋白分解を抑制する機序が強く働いていると考えられた(表2)。

このように人參養榮湯は筋蛋白の合成系・分解系に作用することが確認されている(図2)。

SIRT1に対する人參養榮湯の効果

SIRT1は長寿遺伝子の一つであり、SIRT1の視床下部に特異的な過剰発現マウスでは寿命の延長が認められ<sup>6)</sup>、一方で欠損マウスではカロリー制限による寿命延長効果が消失することから<sup>7)</sup>、寿命との関係が明らかにされている。

ターゲットは明らかにされていないが、候補としてFOXO3a、PGC-1 $\alpha$ 、NF- $\kappa$ B、p53のいずれも脱アセチル化することは明らかにされており、機能的にも変化させることが確認されている。

SIRT1を活性化して寿命を延長させるものとして、カロリー制限や運動、レスベラトロールや六君子湯などがある。

骨格筋については、老化骨格筋ではSIRT1 mRNAが低下していること、SIRT1の活性化は老化骨格筋の機能を改善することなどが指摘されているが、十分には解明されていない。

そこでわれわれは、ストレプトゾトシン糖尿病モデルにおけるSIRT1を介した筋萎縮に対する人參養榮湯の効果について検討を進めており、新たな知見が得られつつある。

表1 シスプラチン誘発筋萎縮に対する人參養榮湯の薬理作用

		シスプラ vs コントロール	シスプラ+人養 vs シスプラ
筋蛋白 合成	p70 S6 Kinase (リン酸化)	→	→
	4E-BP1 (高リン酸化)	→	↑↑
筋蛋白 分解	MURF-1	→	→
	Atrogin-1	↑	↓↓
	LC3-I	↑↑	↓↓
	LC3-II	↑↑	↓

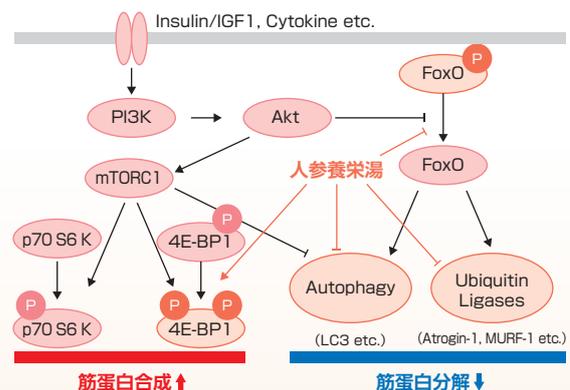
※↑・↓：傾向、↑↑・↓↓は有意差あり  
竹本梨紗 ほか: 日本薬学会第138年会, 2018

表2 Klotho/Jclマウスの骨格筋に対する人參養榮湯の薬理作用

		未治療 vs 野生型	人養3% vs 未治療	人養5% vs 未治療
筋蛋白 合成	リン酸化 p70 S6 Kinase	↓↓	→	→
	高リン酸化 4E-BP1	↓↓	→	↑↑
筋蛋白 分解	Atrogin-1	↑↑	↓↓	↓↓
	MURF-1	→	→	→
	リン酸化 FoxO1	↓↓	→	↑↑
	LC3-I	↑↑	↓	→
	LC3-II	↑↑	↓↓	→

※↑・↓：傾向、↑↑・↓↓は有意差あり  
道原成和 ほか: 日本薬学会第138年会 2018

図2 人參養榮湯の作用機序



道原成和 ほか: 日本薬学会第138年会 2018

【参考文献】

- 1) Sakisaka N, et al.: Front Nutr 2018 Sep 24; 5: 73
- 2) Takemoto R, et al.: Neuropeptides 90: 102199, 2021
- 3) 竹本梨紗 ほか: 日本薬学会大38年会, 2018
- 4) 高橋隆二 ほか: 日本心療内科学会誌 22: 16-19, 2018
- 5) 道原成和 ほか: 日本薬学会大38年会, 2018
- 6) Satoh A, et al.: Cell Metab 18: 416-430, 2013
- 7) Mercken EM, et al.: Aging Cell 13: 193-196, 2014

# 人参養栄湯による腫瘍免疫活性化作用と骨髄由来免疫抑制細胞 (MDSC)



**座長** 上園 保仁 先生

東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座  
特任教授/鹿児島大学 客員教授

**演者** 磯濱 洋一郎 先生

東京理科大学 薬学部  
応用薬理学研究室 教授



## フレイルへの介入における人参養栄湯

人参養栄湯を中心とする補剤は免疫機能を亢進することが知られており、特に人参養栄湯、十全大補湯は担がん状態でマクロファージ及びT細胞の機能を高め、腫瘍免疫を活性化することで腫瘍の成長を抑制することが示されている<sup>1)</sup>。

近年、免疫抑制に関わる新たな細胞としてMDSC (myeloid-derived suppressor cells: 骨髄由来免疫抑制細胞) が注目されている。

がん細胞は骨髄に作用して骨髄細胞からMDSCを分化させる。MDSCはがん組織へ遊走し、がんの微小環境下で活性化され、Arg-1やiNOSなどの免疫抑制因子を産生し、その結果、免疫担当細胞が抑制されてしまう。これが、がんが成長するためのメカニズムの一つであることが指摘されている(図1)。そこでわれわれは、人参養栄湯がMDSCを抑制するのではないかと考え、検討を進めている。

### ①MDSCの分化誘導に対する作用

C57BL/6系雄性マウスの大腿骨および脛骨から骨髄細胞を単離し、がん由来の分化誘導因子(IL-6、GM-CSF)の存在下に72時間以上培養することでMDSCへと分化・誘導した(図2)。人参養栄湯を添加して培養したところ、

用量依存的に有意なMDSCの分化抑制を確認した。

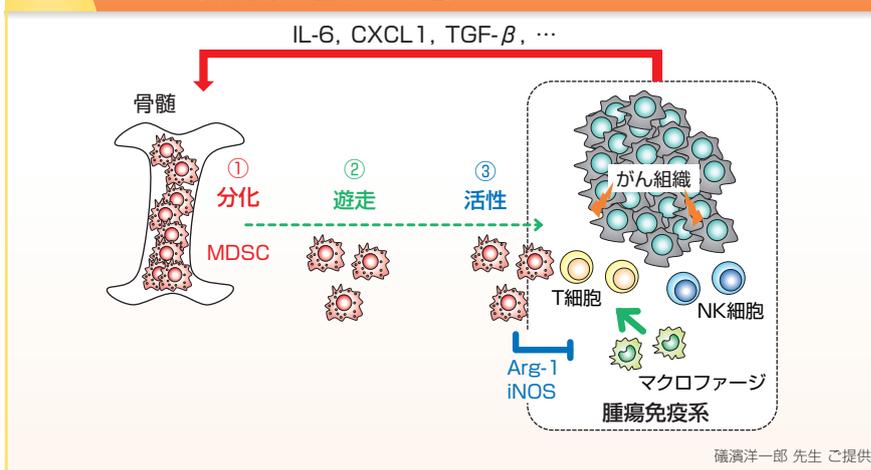
さらに、人参養栄湯の共存下に培養したMDSCのT細胞増殖抑制作用について検討したところ、その抑制効果が有意に減弱された。この作用のメカニズムについては、分化誘導を起こすIL-6やGM-CSFの下流のシグナルであるSTAT3を抑制している可能性がある。

### ②MDSCの遊走に対する作用

MDSCの遊走のプロセスに対する作用について、Transwell assayを施行したところ(図3)、MDSCの遊走活性を人参養栄湯は有意に抑制することを確認した。

人参養栄湯によるMDSCの遊走抑制作用には用量依存性があり、分化抑制効果と同程度の用量で効果を発揮しているが、がん細胞のconditioned mediumで高まった遊走

図1 MDSC (骨髄由来免疫抑制細胞)



磯濱洋一郎 先生 ご提供

活性を完全に抑制していた。そのメカニズムについては、STAT3、PI3Kの関与を示唆する結果が得られている。

さらに、人參養榮湯はMDSCにダイレクトに作用している可能性を考え、遊走を亢進するケモカインのreceptor側に対する影響の有無を、代表的なreceptorであるCCL2 receptor (CCR2)とCXCL1 receptor (CXCR2)について検討したところ、人參養榮湯は特にCCR2の発現レベルを有意に抑制した。

人參養榮湯のMDSC遊走抑制については、がん細胞の遊走活性そのものを抑制するとともにケモカインに対する感受性を低下させる作用を有する可能性が示唆されている。

### ③MDSCの活性に対する作用

がんの微小環境に至ったMDSCの活性化の段階に対する人參養榮湯の影響を検討した(図4)。

MDSCを骨髓細胞から培養して分化誘導させ、さらに分化誘導してでき上がったMDSCに乳がん細胞の培養上清を添加することで、がん微小環境に到達したMDSCの状態を反映するという実験を行った。乳がん細胞のconditioned mediumの添加で発現した免疫抑制因子(Arginase-1 mRNA, iNOS mRNA)に対し、人參養榮湯はiNOS mRNAには影響はなかったもののArginase-1 mRNAの発現を抑制した。

がん微小環境は低酸素になることが知られている。そこで、MDSCを低酸素の環境下に晒したところ、Arginase-1 mRNAとiNOS mRNAの発現は明らかに増加するが、人參養榮湯の添加によってArginase-1 mRNAの発現を有意に抑制した。iNOS mRNAに対しては影響がなかったことから、Arginase-1 mRNAに対して選択的なメカニズムが関係している可能性が考えられた。

### まとめ - 人參養榮湯はMDSCを多段階で抑制している

現在までの検討から、人參養榮湯はMDSCを多段階的に抑制している可能性が考えられた。しかし、われわれの検討結果は定性的であり、今後の課題は多い。人參養榮湯によるMDSC遊走抑制作用のがん種選択性、人參養榮湯によるMDSC遊走抑制作用の*in vivo*での効果検証、さらには責任生薬の同定などが挙げられる。これらの課題を明確にすることで、人參養榮湯を腫瘍治療の補助療法として用いるうえでの合理性につながると考えている。

図3 MDSC遊走活性の評価法

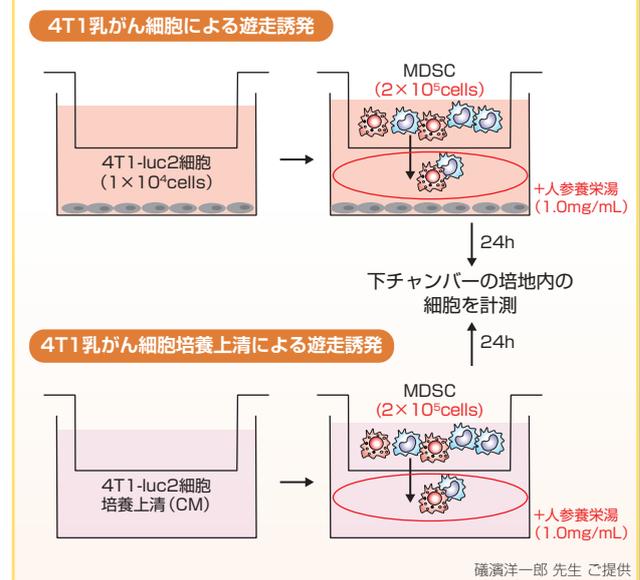
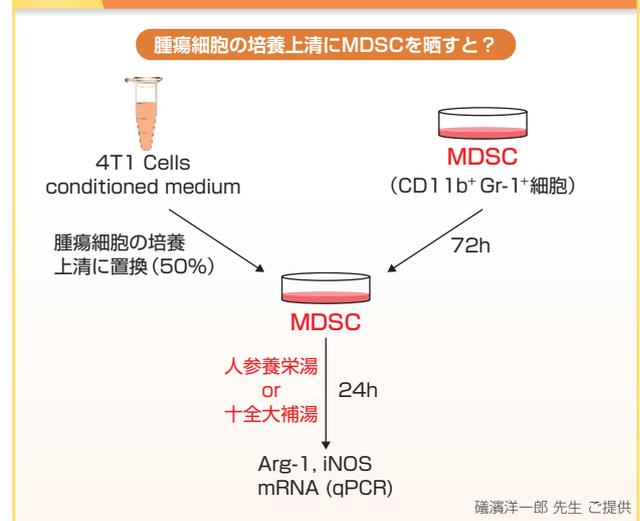
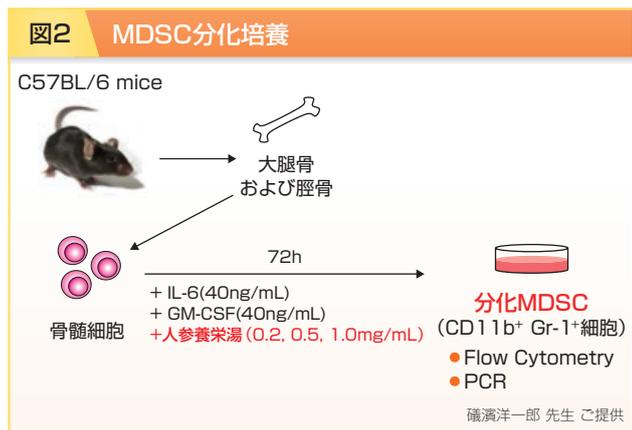


図4 MDSC分化培養方法



【参考文献】

1) Ohnishi Y, et al.: Jpn J Cancer Res 89: 206-213, 1998



# 消化器がん化学療法中における 支持療法としての人參養榮湯への期待



**座長** 加島 雅之 先生

熊本赤十字病院 総合内科 部長/  
熊本大学医学部 臨床教授/  
宮崎大学医学部 臨床教授

**演者** 福原 研一朗 先生

市立藤井寺市民病院 診療局長・  
外科診療部長・消化器外科長・麻酔科長



## 支持療法における人參養榮湯への期待

消化器がんの予後改善には、「新規の有効性の高い化学療法の開発」と「レジメンどおりの治療継続」のバランスが求められることから、メンテナンス(支持療法)が重要となる。

がん化学療法の副作用として嘔気・嘔吐や食欲不振、全身倦怠感、口内炎や手足のしびれ、脱毛などの症状が経時的にゆっくりと出現する。その背景には、骨髄抑制や肝機能障害・腎機能障害、貧血、間質性肺炎や血栓症などがある。補剤の中でも人參養榮湯はそれぞれのポイントにおける作用を有することが確認されている(図1)。そこで、がん化学療法中の支持療法としての人參養榮湯の効果と可能性について検討した。

を継続できた。

### ● 症例2：65歳 女性、上行結腸がん

mFOLFOX6による術後補助化学療法を施行したところ、2コース目から血球数が徐々に低下した。そこで、4コース目から人參養榮湯の投与を開始したところ、徐々に血球数が増加し、複数回の化学療法の継続施行でも骨髄機能の維持は可能であり、用量を減量することなく化学療法を継続できた。

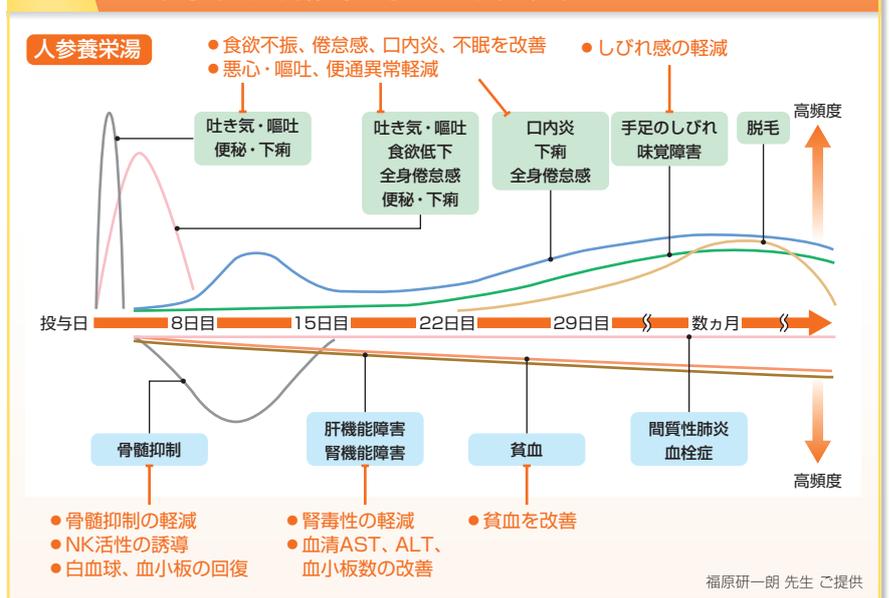
## PDでもないのに化学療法が中止となる原因

### 一 骨髄抑制<sup>1)</sup>

#### ● 症例1：76歳 女性、直腸がん

mFOLFOX6による術後補助化学療法の施行直後から血球数が徐々に低下したため、人參養榮湯の投与を開始したところ、投与開始直後から血球数の顕著な上昇が認められた。人參養榮湯の投与開始後に複数回の化学療法を施行したが、骨髄機能を維持できたため、用量を減量することなく化学療法

図1 がん化学療法の副作用に対する人參養榮湯



● 症例3：83歳 女性、胃がん、術後4年3ヵ月後に胃がん再発

SOX療法(S-1+oxaliplatin)を開始したところ、血球数減少のため用量を減量したが3コース目で中止となった。その後、閉塞性黄疸をきたしたため、PTX+ramによる2次化学療法を導入した。早期に骨髄抑制から中止になることが懸念されたため、導入と同時に人參養栄湯の投与を開始したところ、骨髄機能を維持することができたため、複数回の化学療法を継続できた。

一末梢神経障害<sup>2)</sup>

抗がん剤投与による末梢神経障害は現代医学的に対処が困難であり、大きな問題となっている。末梢神経障害には、軸索障害と神経細胞体障害の2つがある。

軸索障害は薬剤投与の中止によって比較的元に戻りやすいが、オキサリプラチンやシスプラチンなどに代表される神経細胞体障害は薬剤投与を中止しても元に戻りにくいという問題点がある。

● 症例1：74歳 女性、下行結腸がん

術後、FOLFOX療法の開始10週(5コース)経過後より食欲不振と末梢神経障害の訴えがあった。人參養栄湯の投与(4~8週)で症状はいずれも改善し、化学療法を減量することなく13コースまで完遂できた。

● 症例2：80歳 男性、胃がん

術施行前から、TS-1/CDDP(SP)療法を開始したところ、疲労感や食欲低下、末梢神経障害が出現した。人參養栄湯を投与(4~8週)したところ、末梢神経障害は消失した。

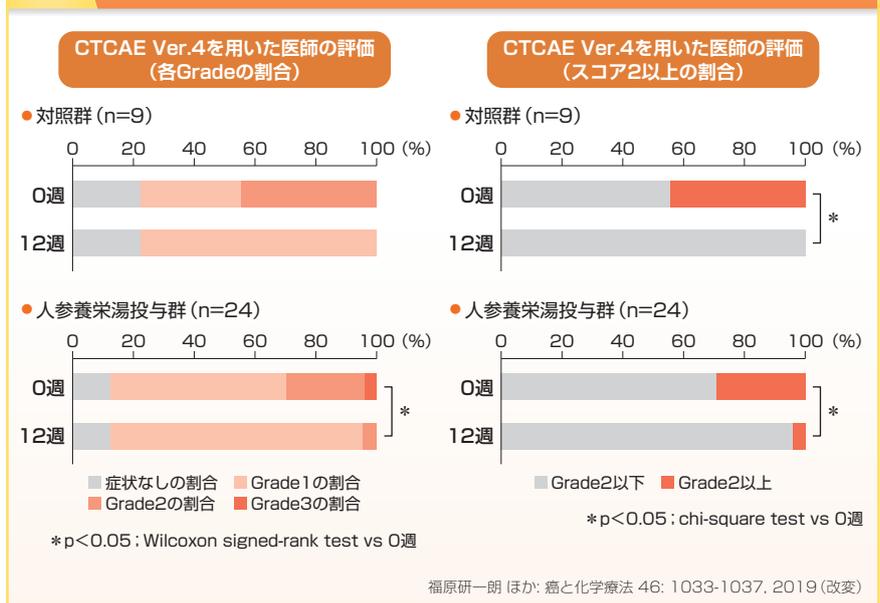
● 症例3：79歳 女性、膵臓がん

ゲムシタピン(GEM)単剤で治療後にFOLFIRINOXに変更したところ、疲労感や末梢神経障害が出現した。人參養栄湯を投与(4~8週)したところ、症状は改善し、病勢が進行するまで58コースの長期にわたりFOLFIRINOXを継続できた。

一全身倦怠感<sup>3)</sup>(図2)

演者は、消化器がんに対してがん化学療法を施行し、Performance Status(PS) ≤2で疲労感を有する患者を対象

図2 消化器がん化学療法の副作用軽減に対する人參養栄湯の有効性



に、人參養栄湯の臨床効果を検討した。人參養栄湯の服用に同意した患者(24例)を人參養栄湯投与群、服用には同意しないが研究参加に同意した患者(9例)を対照群とした。

試験開始12週後のCTCAE Ver.4を用いた評価の結果では、人參養栄湯の投与で疲労感の高いグレードの割合は減少し、スコア ≥2の重度症例に関しても疲労感に関しては重症の割合が減少した。手足のしびれについては有意な変化はなかった。

以上の結果から、消化器がん化学療法中の患者において、人參養栄湯投与により「疲労感」の症状改善効果が認められた。

まとめ

消化器がん化学療法中の患者において人參養栄湯の末梢神経障害、骨髄機能抑制、疲労感といった症状の改善効果が示された。消化器がん化学療法の継続性の向上から、予後改善への影響や有効性の樹立も今後の課題であると考えている。

【参考文献】

1) 福原研一朗 ほか: 癌と化学療法 49: 789-792, 2022  
 2) 福原研一朗: phil漢方 76: 25-27, 2019  
 3) 福原研一朗 ほか: 癌と化学療法 46: 1033-1037, 2019

# 多発性骨髄腫治療における疲労・倦怠感の改善効果 ～人参養栄湯の一つのポテンシャル～



**座長** 丸中 良典 先生

(一財) 京都工場保健会 代表理事/  
立命館大学 創薬科学研究センター  
チェアプロフェッサー

**演者** 伊藤 量基 先生

関西医科大学 内科学第一講座  
主任教授



## 多発性骨髄腫の治療目標と治療成績

多発性骨髄腫 (Multiple myeloma : MM) は、形質細胞の単クローン性 (腫瘍性) 増殖と、その産物である単クローン性免疫グロブリンの増加により特徴づけられる疾患である。近年、悪性リンパ腫の治療成績は向上しているが、MMは現状では治癒が難しいことから<sup>1)</sup>、われわれは長期病勢のコントロールを目指している。

とは言いながらも、新規治療薬の開発によって治療成績は着実に進化しており、中でも免疫調整薬 (Immunomodulatory drugs : IMiDs) は有効な治療薬として、多くの治療レジメンのバックボンドラッグとして使用されている。

## IMiDsの作用と有害事象

IMiDsは直接的な殺腫瘍効果と免疫賦活効果の2つの作用機序を有しており、特にimmune boostersとしての機能を有するという特徴がある。すなわち、液性免疫不全を改善できる能力を有していることから、液性免疫不全が前提にあるMMに対する治療効果の向上が期待できる。また、骨髄腫は免疫の回復により予後が改善することも報告されている<sup>2)</sup>。われわれも、IMiDsがTh2液性免疫応答を増強することを確認している<sup>3)</sup>。

このように、MM治療においてIMiDsの長期にわたる継続使用が基本

となるが、一方で継続治療にともなう有害事象の発現が問題となる。IMiDsの一つであるレナリドミドの有害事象として皮疹はよく知られているが、重篤な全身倦怠感によってレナリドミドの減量・投与中止を余儀なくされることをしばしば経験している (表1)。有害事象の発現および治療の中断などはOS (Overall survival) の不良にもつながることから、そのマネジメントが重要となる。

## レナリドミドの倦怠感への対応戦略

— 人参養栄湯 —

かつてわれわれは、人参養栄湯が骨髄腫治療の中心的な薬剤であったメルファラン (MP療法) の全身倦怠感を改善することを報告していた<sup>4)</sup>。そこで、レナリドミドに伴う倦怠感に対しても人参養栄湯に注目し、レナリドミド/デキサメタゾン療法で倦怠感を訴えた36例 (人参養栄湯併用群13例、対照群23例) で検討した<sup>5)</sup>。その結果、併用群では大半の症例が改善しており、両群間で有意差が認められ、さらにレナリドミドの投与を中止した症例は人参養栄

表1 レナリドミドの有害事象

レナリドミドを使用した初発ならびに再発・難治性多発性骨髄腫40例 (2011年1月～2016年9月)

	倦怠感	腎障害	皮疹	血小板減少	赤芽球癆	貧血	汎血球減少	気分不良	関節痛	難聴
All grade 発症例数	20	5	10	5	2	1	1	3	1	2
使用中止例数	5	2	3	2	1	0	1	1	1	1

伊藤量基 先生 ご提供

湯併用群では1例のみであり(表2)、人參養榮湯がレナリドミドの倦怠感を軽減し、継続効果にも有効なポテンシャルを有することを確認した。

症例(76歳 女性、IgA-λ型多発性骨髄腫)を供覧する。レナリドミド10mg+デキサメタゾン20mgで治療を開始し、IgA値の明らかな改善がみられたが倦怠感が強く、レナリドミドの増量は困難であった。IgA値の上昇を機に人參養榮湯の併用を開始したところ、レナリドミドを15mgまで増量でき、それによってIgA値が低下した(図1)。

### 間葉系幹細胞(MSC)に対する人參養榮湯の効果

人參養榮湯は間葉系幹細胞(Mesenchymal stem cell : MSC)を介した老化抑制作用を有しており、MSC老化関連遺伝子(p16、p21、IL-6、IGFBP4)の発現を抑制することが報告されている<sup>6)</sup>。これらは骨髄腫の病態にも関与

していることから、人參養榮湯は骨髄腫の病態進展に対して抑制的に作用する可能性が考えられる。

さらに骨髄腫ではIL-6が高濃度に発現し骨髄腫細胞の増殖に働き、一方で破骨細胞も活性化し、骨融解も骨髄腫の病態形成に関わっていることから、RANKLを抑制する薬剤も骨髄腫のサポータブドラッグとして用いられている。人參養榮湯は骨粗鬆症患者の骨密度を改善し、さらに合併する貧血を改善することが報告されており<sup>7、8)</sup>、骨保護効果を有していることから骨髄腫の病態に対して有効であることが示唆されている。

### まとめ - 骨髄腫治療における人參養榮湯 -

これらの知見から、人參養榮湯はまさに骨髄腫の病態・症状のすべての要素を抑制できるポテンシャルを有する薬剤であると考えられる(図2)。

IMiDsはMMの中心的な治療薬だが、倦怠感などの有害事象を適切にマネジメントすることが治療継続には重要であり、人參養榮湯はその点でも有用な薬剤である。

表2 レナリドミドの倦怠感に対する人參養榮湯の効果

治療期間中の倦怠感の重症度軽減の頻度

	疲労の重症度の改善	疲労の重症度の非改善	p値
人參養榮湯投与群 (n=13)	12	1	p=0.008
対照群 (n=23)	11	12	

Fisher's exact test

レナリドミド/デキサメタゾン療法の継続

	治療継続	治療中止	p値
人參養榮湯投与群 (n=13)	12	1	p=0.076
対照群 (n=23)	15	8	

Fisher's exact test

Ito T, et al.: Front Nutr. 2018 Aug 21; 5: 72. doi: 10.3389/fnut.2018.00072. eCollection 2018 (作表)

図1 症例 76歳 女性、IgA-λ型多発性骨髄腫

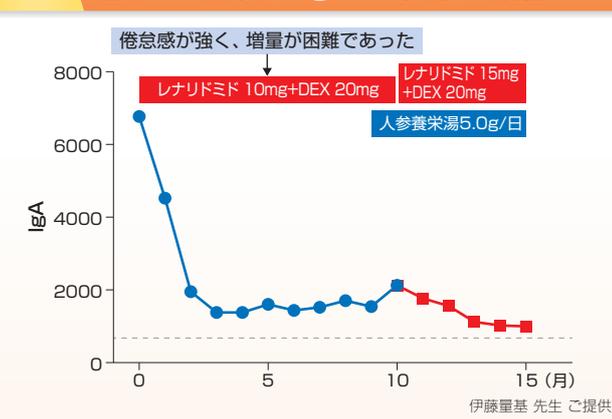
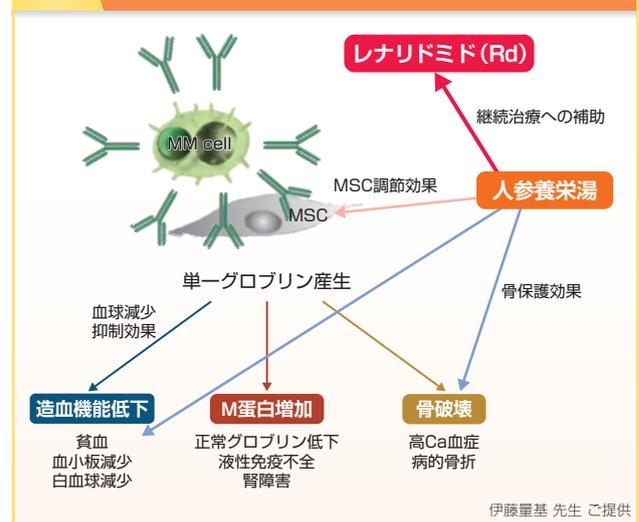


図2 MM治療における人參養榮湯



伊藤量基 先生 提供

### 【参考文献】

- 1) Ravi P, et al.: Blood Cancer J 8: 26, 2018
- 2) Arana P, et al.: Blood 126: 721, 2015
- 3) Ito T, et al.: Blood 4: 3572-3585, 2020
- 4) Nomura S, et al.: Current Trends in Immunol 15: 19-27, 2014
- 5) Ito T, et al.: Front Nutr. 2018 Aug 21; 5: 72. doi: 10.3389/fnut.2018.00072. eCollection 2018
- 6) 隠岐勝幸 ほか: phil漢方 84: 18-21, 2021
- 7) 西口雅彦: 日本サルコペニア・フレイル学会誌 5: 146-153, 2021
- 8) 林 天明: phil漢方 60: 22-23, 2016

# 肺がん周術期における 人參養榮湯の可能性



**座長** 丸中 良典 先生

(一財) 京都工場保健会 代表理事/  
立命館大学 創薬科学研究センター  
チェアプロフェッサー

**演者** 眞庭 謙昌 先生

神戸大学医学部附属病院長/  
神戸大学大学院医学研究科  
呼吸器外科学分野 教授



## 肺がん治療における課題

肺がんの罹患数は経年的に増加しており、さらにはがん種の中でも死亡数が最も多いことから、集学的治療による患者の予後延長が求められている。しかも、肺がんは高齢者に多いことから、周術期フレイルも重要な課題となっており、このような状況において支持療法としての漢方治療は重要なオプションと位置付けられている。

漢方治療は、抗がん剤治療における副作用の軽減および術後QOLの改善によって、治療後の患者の自立した日常生活・社会生活を送るために重要であり、その期待度は大きい。

実際に抗がん剤による治療後に「倦怠感・疲れ」「食欲不振」「嘔気・嘔吐」などの副作用が高率にみられるが、術後においても同様の傾向がみられており、これらの愁訴を良好にコントロールすることが求められている。漢方薬は、抗がん剤の副作用軽減を目的に幅広く用いられており、周術期における種々の愁訴に対してもその効果が期待される。

特に肺がん患者において抗がん剤治療中・治療後のいずれにおいても強い疲労を高率に訴えていることが示されている<sup>1)</sup>。さらに、呼吸機能は運動耐容能と相関していることから、呼吸機能の温存も重要な因子である。

しかし、手術に伴う呼吸機能の低下、術後/化学療法による体力・免疫力の低下とそれに伴う精神的な疲労、身体的な疲労による身体活動性の低下/QOL低下が早期の充実した社会復帰を妨げているのが現状である。

## 肺がん治療における人參養榮湯の可能性と役割

がん治療に伴う愁訴の中でも「全身倦怠感」は術後早期の退院・社会復帰の足枷となっていることから、われわれは補中益気湯・十全大補湯・人參養榮湯の3処方注目している。これらに共通して配合されている人參には抗疲労作用が報告されている<sup>2)</sup>。

さらにわれわれは、周術期・呼吸器疾患に適した漢方薬として、鎮咳作用・抗アレルギー作用・骨格筋エネルギー代謝改善作用を有する五味子、抗うつ作用を有する遠志、グレリン分泌促進作用・抗不安作用を有する陳皮が補助的な役割を果たしている人參養榮湯に期待している。

人參養榮湯には、造血幹細胞刺激作用、免疫調節作用のほかにも、肺転移の抑制作用、肺胞破壊の抑制作用など呼吸器に直接関係するエビデンスも報告されている。さらに、人參養榮湯はNK活性を高めるとの報告や、術後では各種炎症性サイトカインの産生を抑制することによって術後SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) を良好にコントロールする可能性を示唆する報告もある。

## 肺がん周術期を対象とした 人參養榮湯の並行群間比較試験

これらのエビデンスを踏まえ、われわれは原発性肺がんの周術期の身体症状に対する人參養榮湯の有効性を検討するために、人參養榮湯投与群と従来治療群の並行群間比較試験を開始した(図1)。

対象は、原発性肺がんと診断され葉切除とともにリンパ節郭清を行う患者である。人參養栄湯は術後の飲水開始時から服用開始とし、調査期間は16週間としている。主要評価項目は疲労感(CFS : Cancer Fatigue Scale)であり、副次評価項目は肺機能や基本チェックリストなどとしている。

### 人參養栄湯使用の契機となった症例(図2)

われわれが人參養栄湯を積極的に使用する契機となった症例を供覧する。症例は後縦隔脂肪肉腫の81歳男性である。動悸、労作時呼吸困難があり、後縦隔に食道・左下葉・心膜に浸潤する20cm大の腫瘍が確認された。

Clamshell approachにて腫瘍を摘除した(手術時間：512分、出血量：4,210mL)。術後経過は順調で術後32日に退院した。しかし、在院中から「調子が今一つ」という訴えが続いていた。このような状態が続くと、いずれは大きなトラブルになることが懸念されたことから、人參養栄湯の投与を開始した。その後は食事摂取・就労に問題はなく、術後4年3ヵ月が経過した現在も無再発生存中である。

### まとめ

人參養栄湯、および配合されている成分を術後の問題点

### 図1 肺がんの周術期を対象とした人參養栄湯の並行群間比較試験

#### 目的

肺癌の周術期の身体症状に対する人參養栄湯の有効性を検討する。

#### 対象

原発性肺癌と診断され葉切除と共にリンパ節郭清を行う患者。

#### 方法

- 研究対象者を従来治療群と人參養栄湯を追加処方した人參養栄湯群のいずれかに無作為に割り付ける。
- 人參養栄湯は術後飲水開始時より服用開始。
- 調査期間は16週間。

#### 評価

##### Primary endpoint :

- Cancer Fatigue Scale : CFS (癌患者の疲労感)

##### Secondary endpoints :

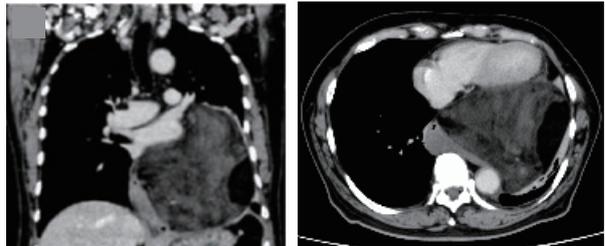
- 息苦しさ (VAS、呼吸困難の量的評価)
- Cancer Dyspnea Scale : CDS (呼吸困難の質的評価)
- MD Anderson Symptom Inventory日本語版(呼吸困難の生活への影響)
- 基本チェックリスト(フレイルのアセスメントツール)
- 肺機能検査(肺活量、努力肺活量、1秒量、1秒率、肺拡散能)
- 体重
- 血液検査

眞庭謙昌 先生 ご提供

に有効に用いることによって、身体活動性・QOLの低下を防ぎスムーズな社会復帰を目指すことができると考えている(図3)。

### 図2 症例 81歳 男性、後縦隔脂肪肉腫

動悸、労作時呼吸困難。後縦隔に食道・左下葉・心膜に浸潤する20cm大の腫瘍。



#### 手術

Clamshell approach (Pericardiotomy)

#### 術式

後縦隔腫瘍摘出術(左下葉合併切除)・体外循環使用

#### 術後経過

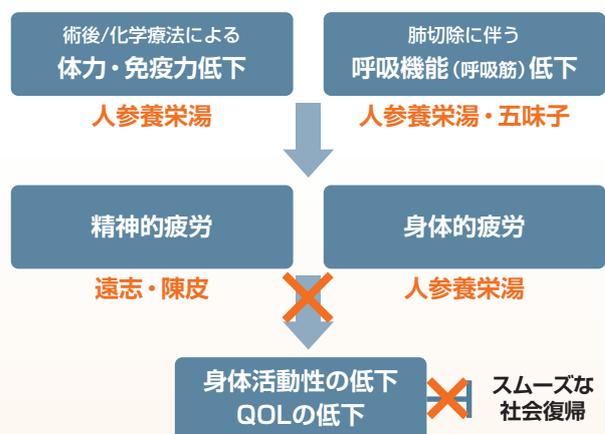
- 術後32日：軽快退院(体重5kg減)
- 術後3ヵ月：調子がいまひとつ・・・(食欲が戻らない・体重が増えない。大好きなお酒も飲む気にならない)。
- 検査データは問題なし。

#### 人參養栄湯内服開始

- 「家族で焼肉に行ってビール飲めるようになった！」
- 「畑仕事もやれるようになった！」
- 現在、術後4年3ヵ月(もうすぐ86歳)無再発生存。

眞庭謙昌 先生 ご提供

### 図3 人參養栄湯により肺がん周術期のQOL向上によりスムーズな社会復帰を



眞庭謙昌 先生 ご提供

#### 【参考文献】

- 1) Wang XS, et al.: Cancer 120: 425-432, 2014
- 2) 藤田日奈 ほか: phil漢方 65: 24-25, 2017



## 総合司会

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



## 司会



東京慈恵会医科大学  
疼痛制御研究講座 特任教授/  
鹿児島大学 客員教授

上園 保仁 先生



熊本赤十字病院 総合内科 部長/  
熊本大学医学部 臨床教授/  
宮崎大学医学部 臨床教授

加島 雅之 先生



(一財)京都工場保健会 代表理事/  
立命館大学 創薬科学研究センター  
チェアプロフェッサー

丸中 良典 先生

乾 『がん治療と人参養栄湯』をテーマに、各領域のエキスパートの先生方から貴重なご講演をいただき、非常に勉強になりました。各座長の先生からパネリストの先生にご質問をお願いします。

## 基礎研究におけるネガティブコントロールの考え方

上園 代表的な補剤(人参養栄湯・十全大補湯・補中益気湯)のいずれにも配合されていない生薬で構成される漢方薬などをネガティブコントロールとして補剤と比較検討することによって、補剤の重要性がより明らかになるのではないかと思います。先生のお考えをお聞かせください。

磯濱 実際にネガティブコントロールを作ることは難しいので、われわれが実験科学的にどの生薬が重要かを調べる時に、“一味抜き”や“二味抜き”の処方を用いて検討することがあります。現在はどの生薬が重要なのかを調べる際に、まずは人参養栄湯と十全大補湯に共通する生薬、いずれか一方に配合されている生薬など、まずはグループで検討し、その結果から特に重要と思われる生薬を抜くとどうなるか、そして作用が消失するようなら、それがネガティブコントロールになるかもしれないと思います。

## 人参養栄湯の精神的フレイル・低活動性せん妄への効果

乾 福原先生のご講演について、加島先生からご質問をお願いいたします。

加島 化学療法を施行中の患者さんで、PSが悪化するような方に精神的フレイルの特徴である低活動性せん妄の

ような状況になる方が多く、そのコントロールが難しいと感じています。福原先生は、人参養栄湯の精神的フレイルや低活動性せん妄に対する効果を示唆するようなご経験をお持ちですか。

福原 化学療法を施行中の担がん患者さんは精神的にかなり不安定な状態にあります。人参養栄湯に含まれる遠志が精神的静養を与えることから、化学療法を継続できることを期待しています。ただ、実臨床において効果を実感した経験は残念ながら持ち合わせていません。

加島 入院中に人参養栄湯を使用している患者さんで覚醒度が改善し、低活動性せん妄のスコアが改善する例を経験するようなこともあります。今後の検討が必要だと思います。

## 人参養栄湯を継続服用していただくためのポイント

フロア 人参養栄湯の独特な味や、効果発現までに時間がかかるため服用を継続できないという方がいらっしゃいます。患者さんに人参養栄湯の服用を継続していただくコツを教えてください。

福原 実際に、患者さんの約1/3に服用できない方や継続できない方がいらっしゃいます。残りの2/3の患者さんには、「漢方薬はしばらく飲むと徐々に効いてきます」というように説明しながら服用していただきます。さらに人参養栄湯の効果発現までに1~2ヶ月を要することが臨床研究をとおしてわかってきました。「2ヶ月間は頑張って服用を続けてください」と提案されることも良いと思います。

乾 患者さんに服用を納得していただけるような説明が必要ですし、服用を継続していただくための様々な工夫も

パネリスト

東京理科大学 薬学部  
応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎 先生



市立藤井寺市民病院  
診療局長・外科診療部長・  
消化器外科長・麻酔科長

福原 研一朗 先生



関西医科大学  
内科学第一講座  
主任教授

伊藤 量基 先生



神戸大学医学部附属  
病院長/  
神戸大学大学院医学研究科  
呼吸器外科学分野 教授

眞庭 謙昌 先生



確かに必要になると思います。

**加島** 開始時から満量を投与すると、服用が難しいという方がいらっしゃいます。たとえば、眠前に1回服用していただきながら徐々に漢方薬に慣れていただくことで服用ができるようになる方も多くいらっしゃいます。また、飲みにくいとおっしゃる方には食後の服用をお勧めすることもよいと思います。

悪循環を解除し好循環に導く人參養榮湯

**乾** 伊藤先生のご講演に関して、丸中先生からご質問をお願いいたします。

**丸中** レナリドミドによる多発性骨髄腫の治療において人參養榮湯が非常に有効であることをお示しいただきました。人參養榮湯の12種類の構成生薬が複合的にレナリドミドの副作用を抑えることにつながっているように思います。この点について先生のお考えをお聞かせください。

**伊藤** 人參養榮湯は多発性骨髄腫も含めて、メインの治療薬を継続させる能力があると思います。本会では、人參養榮湯が免疫を賦活化する能力を有することを指摘されていましたが、まさに人參養榮湯の各構成生薬が疾患の治療において好循環につながっている印象があります。一つのポイントを改善すると他のポイントにも好影響を与え、さらにサポート的に作用するというように、人參養榮湯は悪循環を解除し好循環に導いている印象があります。

人參養榮湯は肺がん患者のQOL向上に寄与

**乾** 呼吸器外科で眞庭先生のご講演について、丸中先生からご質問をお願いします。

**丸中** 喀痰などの呼吸器症状に対する人參養榮湯の効果について、症例のご経験をとおしお教えてください。

**眞庭** 肺がんの周術期において、術後の喀痰排泄は肺炎も含めて多くの合併症の防止において重要な要素となります。創部の痛みを伴うため、しっかりとした喀痰は患者さんに負担になります。人參養榮湯の服用によって明らかに活動性が高まることで喀痰の自然排泄が促進される方を多く経験しており、そのような観点からも人參養榮湯のメリットは大きいという印象があります。

**上園** 先生が実施されている「原発性肺がんの周術期における人參養榮湯の臨床研究」において、先生が選定された主要評価項目に帰着した理由をお教えてください。

**眞庭** 呼吸器外科領域の研究の多くは術後合併症の多寡、患者さんの予後に着目しますが、今回の試験では人參養榮湯が患者さんのQOL向上に寄与する薬剤として期待されていることから、特に患者さんのQOL、さらにはWell-beingに着目しました。

**フロア** 特に高齢患者さんにおいて、人參養榮湯が術後せん妄に有効という印象をお持ちですか。

**眞庭** ご指摘のように肺がん術後でしかも早期のせん妄は高率に発現しますし、術後のトラブルにもつながることも多くあります。実臨床において、人參養榮湯を術前の早期から服用している患者さんにおいて、せん妄を抑える効果を有するという印象があります。

**乾** せん妄は大変重要な問題だと思います。いろいろな原因でせん妄が起りますが、支持療法としての人參養榮湯の使用は確かに、そのような観点からも意味があると思います。

**フロア** 臨床試験の実施において、食欲がない方や口内炎ができるような患者さんは、漢方薬を冷たい水で服用されていることが少なくありません。それが、人參養榮湯に限らず漢方薬の正しい評価につながらないことも懸念されますので、日頃の生活習慣への介入も必要です。

**乾** 重要なご助言をいただきました。以上を持ちまして総合討論を終了いたします。ありがとうございました。

# 活動性食欲不振モデルマウスを用いた 食欲不振の治療法開発

## Activity based anorexia mouse models as a tool for identifying potential treatment options for anorexia



**座長** 矢田 俊彦 先生

関西電力医学研究所  
統合生理学センター長/  
神戸大学大学院医学研究科 客員教授

**演者** Prof. Herbert Herzog

Garvan Institute of Medical Research



### 食欲不振のパラドックス

体重は摂食量と運動量のバランスの影響を受けており、そのバランスは外的要因や体内からのシグナルに基づいて脳によって調節される。

摂食量と運動量のバランスが正常な状態では恒常性の結果として体重が維持されるが、たとえば拒食症では、身体活動が増加するにもかかわらず摂食量が低下するというパラドックスがみられ、恒常性不全の状態を呈する。

このパラドックスのメカニズムを解明するため、活動性食欲不振モデル(Activity-based anorexia models : ABA)マウスを用いて検討を行った。このモデルは、制限された食餌スケジュールと無制限に使用可能なrunning wheelを組み合わせ、ヒトの拒食症の主な特徴(急激な体重減少、多動性など)を模しており、重度の体重減少時に身体活動がどのように調節されるかを調べることができる。

ケージ内にrunning wheelを設置した群(running wheelあり群)と設置しない群(running wheelなし群)に分け、摂食可能な時間を1時間/日に制限して8日間観察すると、いずれの群においても一過性の急激な摂食量の減少と体重の減少がみられるが、running wheelあり群で体重減少はより大きかった。さらに、生命の危険の可能性がある20%体重減少マウスはrunning wheelあり群でのみ発生した。

これらの結果から、拒食症における体重減少には運動量の増大が影響していることが示唆された。

### 摂食行動とNPYの関係

Neuropeptide Y(NPY)は摂食プロセスとエネルギーの恒常性制御における重要な調節因子であり、拒食症や老化に伴う食欲不振との関連が知られている。先に示したABAモデルマウスを用いた検討において、野生型マウスとNPY欠損マウスを比較検討したところ、NPY欠損マウスではrunning wheelの有無による摂食量の違いはみられなかったが、running wheelあり群では体重の減少が大きくなり、20%以上の体重減少を示した個体数も多かった。また、野生型マウスとNPY欠損マウスのrunning wheelでの運動量を比較検討したところ、野生型マウスでは運動量は一時的に増大した後には正常状態に戻るが、NPY欠損マウスでは活動量の増大は継続的かつ顕著であった。つまり、野生型マウスとNPY欠損マウスにおける体重減少の差は運動量の差に起因すると考えられた。

さらに摂食制限下での時間ごとの運動量を比較すると、通常では暗期に見られる摂食活動のピークとともに明期には餌の予知期間の活動がみられるが、NPY欠損マウスでは明期における餌の予知活動がみられず、暗期のみの運動量が大きく増加していた。

摂食制限下のABAモデルマウスにおいてNPYの発現をみたところ、自由摂餌に比して摂餌1時間制限下でのABAモデルマウスでは室傍核 (paraventricular nucleus ; PVN) と視床下部弓状核 (arcuate nucleus of hypothalamus ; Arc) におけるNPYの発現が増加しており、running wheelあり群での増加はより顕著であった。

以上の結果から、過活動の誘発などヒトの拒食症の表現型をより忠実に反映したABAモデルマウスにおける体重減少の要因は運動量の増加であると考えられ、NPYは摂食亢進作用のみならず、長期的に摂食が制限された際に活動量の過剰な増大を抑制することによってエネルギーバランスを適切に調整することが示唆された。

### 人參養榮湯のNPYに及ぼす作用

マウスに人參養榮湯を投与すると、短期間で摂餌量が増大することが確認されている。給餌間隔を1時間、3時間、7時間、24時間に設定し、野生型マウスとNPY欠損マウスに人參養榮湯を投与すると、野生型マウスでは人參養榮湯投与群において各時間における絶食誘発による摂餌量の増大がみられたが、NPY欠損マウスでは人參養榮湯投与の影響はみられなかった。この結果から、人參養榮湯の食欲亢進作用はNPYを介していると考えられた。

さらに、野生型マウスにおける人參養榮湯投与による視床下部でのシグナル伝達への影響を調べたところ、PVNとArcにおけるリン酸化細胞外シグナル調節キナーゼ (pERK) によるシグナル伝達を介した脳内報酬系ニューロンの活性化、Arcにおける転写活性因子3 (pSTAT3) によるシグナル伝達を介したNPYニューロンの特異的な活性化が確認された。

これらの結果は人參養榮湯によるNPYニューロンに関連する遺伝子発現の調節を示唆しており、今後は特定の細胞内でリボソームに結合してタンパク質へと翻訳されているmRNAを選択的に取り出す翻訳リボソーム親和精製法 (Translating ribosome affinity purification : TRAP法) を用いて、拒食症モデルマウスにおけるNPYをはじめとする神経ペプチドに関連する転写因子の探索を行い、併せて人參養榮湯の作用のさらなる解明を進めたい。

### まとめ

過活動の誘発などヒトの拒食症の表現型をより忠実に反映した拒食症モデルであるABAを用いて、NPYの摂食

量と運動量のバランスにおける関連を検討した。その結果、NPYは食物予知活動発生の重要因子であり、NPYレベルの調節によって重度のエネルギー不足時における活動レベルを低下させ、生存率を高めることが可能となることが明らかになった。

さらに人參養榮湯の活動性と摂食反応に対する作用をABAモデルマウスにて検証したところ、人參養榮湯はPVNとArcにおけるシグナル伝達を介してNPYニューロンを特異的に活性化しており、人參養榮湯による食欲亢進作用はNPYニューロンの活性化によるものであることが確認された。

今後は、拒食症モデルマウスにおけるNPYをはじめとする神経ペプチドに関連する遺伝子発現の分子生物学的解析により、人參養榮湯の作用の解明を進めたい。

# がん悪液質と人参養栄湯



**座長** 櫻井 孝 先生

国立長寿医療研究センター 研究所長/  
名古屋大学大学院医学研究科 連携教授

**演者** 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 特任教授



## がん悪液質とサルコペニア・フレイル

近年のがん治療は目覚ましく進歩しているが、一方で高齢化の進展に伴い、がんの緩和・支持療法はますます重要となっている。

がん患者に対する緩和・支持療法の対象として、がんに伴う疼痛、抑うつ、疲労、悪液質などが知られてきた。中でもがん悪液質はがん死の約1/4を占め、高齢者及び小児にその頻度が高いことが指摘されている。がん悪液質は食欲不振・サルコペニアを主体とする病態であり、さらに疼痛、抑うつ、疲労はいずれも食欲不振の原因となることから、悪液質の悪化につながるものが考えられる。悪液質の治療は、食欲の増進、体脂肪量・筋肉量減少の阻止、患者QOLの維持・向上に加え、各種治療の耐性を高めることで予後の改善につながる可能性がある。したがって、がんの緩和・支持療法はきわめて重要であり、年齢や基礎疾患など多様性を踏まえた個別化を考慮することが重要となる(図1)。

サルコペニア・フレイルはがん患者の長期生存率に大きく影響していることは、多くの報告から明らかにされている。たとえば、消化器がん患者の腸腰筋レベルを指標としてサルコペニアと術後経過について検討した成績では、サルコペニアと術後合併症の発生、入院・ICU期間の延長、死亡率の増加に有意な相関がみられており、フレイル患者においても同様の結果が得られることが報告されている<sup>1)</sup>。また、プレフレイル・フレイルを呈した乳がん患者では、全死亡率、乳がん死亡率が増加しているとの報告もある<sup>2)</sup>。

つまり、がん患者の長期生存率の向上、QOLの向上を図るために、サルコペニア・フレイルの改善が重要である。

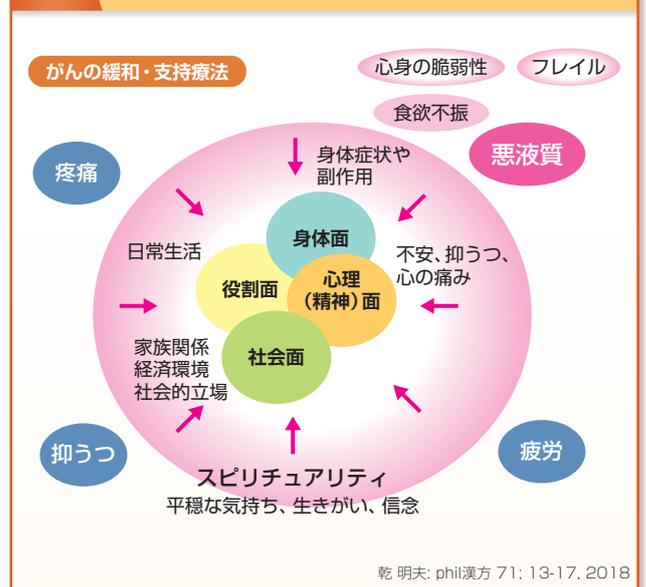
## がん悪液質と食欲不振

がん悪液質のもう一つの主症状である食欲不振は、がん化学療法施行中などに早期の満腹感、味・匂いの変化、肉に対する嫌悪、慢性的な吐気・嘔吐など様々な形でみられる。患者QOLのみならず化学療法の継続にも影響することから、患者と家族、医療従事者に横たわる最大の問題とも言われてきた(図2)<sup>3)</sup>。

体重減少のあるがん患者の予後が悪いことはかなり以前から知られており、様々ながん種において体重減少のみられた患者は体重減少のみられなかった患者に比して、50%生存期間が有意に短いことが報告されている(図3)<sup>4)</sup>。

これらの報告からも明らかのように、がん悪液質を呈する患者において、食欲不振による体重減少を抑制し、サル

図1 がん悪液質と多彩な心身の標的症狀



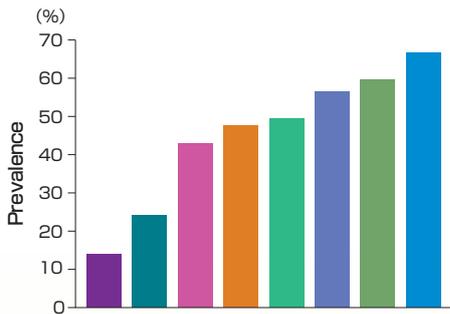
乾 明夫: phil漢方 71: 13-17, 2018

コペニア・フレイルに治療介入することは、がん患者の予後の改善につながると考えられる。

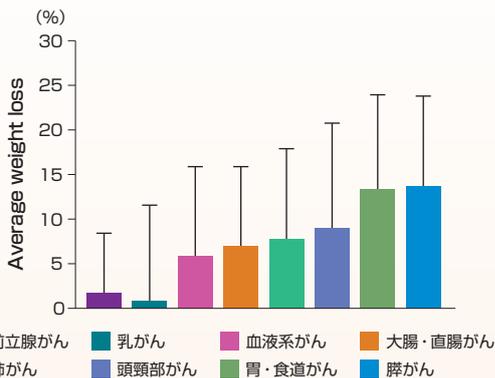
図2 がん悪液質の頻度

がん種による悪液質頻度(6ヵ月に5%以上の体重減少)と体重減少度

a. 悪液質頻度 (%)



b. 体重減少度 (%)



Baracos VE, et al.: Nat Rev Dis Primers 18: 4: 17105, 2018 (改変)

図3 悪液質(体重減少)は予後を悪化させる  
—50%生存期間—

悪性腫瘍 (例数)	50	100 (週)	P Value
乳がん (45)	25	45	<0.01
急性非リンパ性白血病 (8)	5	10	N.S.
肉腫 (25)	15	25	<0.01
非ホジキンリンパ腫 (107)	45	65	<0.01
大腸がん (21)	15	25	<0.01
前立腺がん (24)	15	25	<0.05
小細胞肺がん (27)	15	25	<0.05
非小細胞肺がん (14)	10	15	<0.01
膵臓がん (12)	10	15	N.S.
胃がん(非可測) (27)	15	25	<0.05
胃がん(可測) (16)	10	15	N.S.

■ 体重減少のみられた患者 ■ 体重減少のみられなかった患者

Dewys WD, et al.: Am J Med 69: 491-497, 1980 (作図)

がん悪液質とグレリン-神経ペプチドY空腹系

グレリン-神経ペプチドY(NPY)空腹系は、人間に限らず動物における「飢餓」への応答システムであり、エネルギー消費の抑制と摂食行動の活性化によって体重増加を促進する、食欲・体重調節の生体システムである。

がん細胞は、炎症性サイトカインを誘導し直接的に、また副腎皮質刺激ホルモン放出因子(CRF)やセロトニンを介してグレリン-NPY空腹系を抑制し、食欲低下や消化管機能の低下を引き起こす。がん悪液質の背景にはこのようなメカニズムが働いていることから、食欲低下は体重減少やサルコペニアの重要な要因となっている。

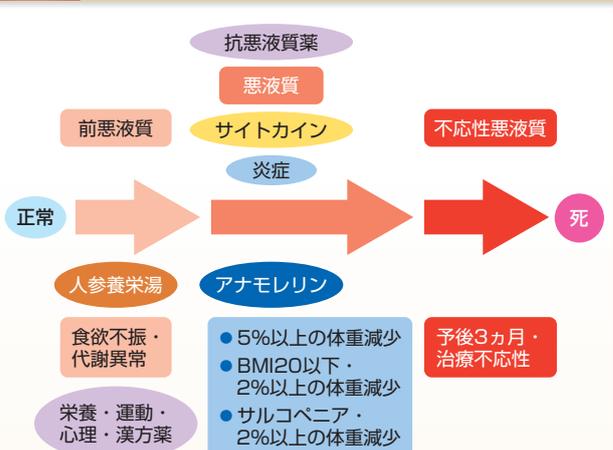
したがってがん悪液質を呈する患者において、グレリン-NPY空腹系を活性化することにより、がん悪液質を改善することが期待できる。

人參養栄湯によるがん悪液質の改善

がん悪液質の治療薬が世界に先駆けて本邦で承認されたが、前悪液質(Pre-cachexia)の段階からの介入方法に人參養栄湯がある(図4)。人參養栄湯は古来より嘔吐、痛み、食欲不振といった病態の改善を目的に使用され、その効能・効果は「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」である。人參養栄湯はグレリン-NPY空腹系に強力に作用し、食欲不振を改善し骨格筋を強化することで、消化器がん、乳がん、肺がんなど多くのがん種において化学療法との併用効果が確認されており、広くがん悪液質の支持療法に用いられている。

たとえば、進行婦人科がん患者において人參養栄湯を化

図4 がん悪液質：診断・ステージングと治療



乾 明夫 先生 提供

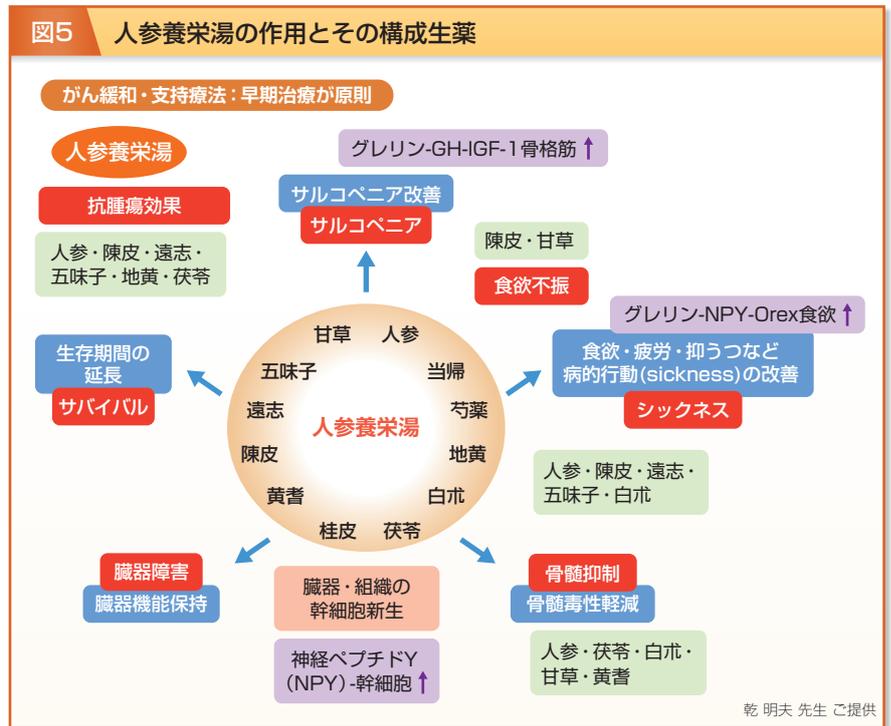
学療法と併用することで、人參養榮湯併用群は高い改善効果を示したが、この背景には人參養榮湯の併用による化学療法の中絶・延期・減量が減少したことが推察されている<sup>5)</sup>。

### まとめ

がん悪液質は食欲不振・サルコペニアを主体とする病態であり、体重減少と骨格筋萎縮によりがん治療の予後に悪影響をおよぼす。がん細胞は炎症性サイトカインを誘導し、グレリン-NPY空腹系を誘導し、グレリン-NPY空腹系を抑制し体重減少と骨格筋萎縮を悪化させるため、グレリン-NPY空腹系を活性化する人參養榮湯の効果が期待できる。がん化学療法に人參養榮湯を併用することで、様々ながん種において臨床的予後を改善することが報告されている。

人參養榮湯は12種類の生薬より構成されており、各生薬の有する種々の作用ががん治療におけるQOLや生存率の向上に貢献していると考えられる(図5)。

図5 人參養榮湯の作用とその構成生薬



#### 【参考文献】

- 1) Buettner S, et al.: J Am Coll Surg 222: 397-407, 2016
- 2) Mandelblatt JS, et al.: Breast Cancer Res Treat 164: 107-117, 2017
- 3) Baracos VE, et al.: Nat Rev Dis Primers 18; 4: 17105, 2018
- 4) Dewys WD, et al.: Am J Med 69: 491-497, 1980
- 5) 田中 哲: 漢方医学 35: 370-373, 2011



## 閉会のご挨拶

### 乾 明夫 先生

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



本日は長丁場にもかかわらず、最後まで熱心にご聴講、またご討論をいただき、誠にありがとうございます。演者の先生方に紹介していただいたご研究から、がん治療における緩和・支持療法としての人参養栄湯の可能性がより明らかになったと思います。ご参加いただいた先生方より頂戴した貴重なご質問やご指摘を参考にしながら、われわれフレイル漢方薬理研究会では引き続き検討を進め、その成果を是非、次回以降の本会でご披露したいと考えております。引き続き、先生方のご支援を賜りますよう、よろしくお願いいたします。

