

第 1 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

大阪会場

日時 2017年7月29日(土) 14:00~17:30

会場 ザ・リッツ・カールトン大阪 2F
「ザ・グランド・ボールルーム」

プログラム

14:00～14:10

開会の挨拶

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野 教授

乾 明夫 先生

基調講演 I

14:10～15:10

フレイルに対する人参養栄湯の作用機序

[座長] 北海道大学大学院薬学研究院 医療薬学分野 臨床病態解析学 教授 武田 宏司 先生

① がん患者の悪液質(カヘキシア)ならびに高齢者のサルコペニアの
症状改善における人参養栄湯の作用:健康長寿因子グレリンシグナル
増強作用に関する人参養栄湯研究を通して

国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長 上園 保仁 先生

② 食欲不振・フレイルのメカニズムと漢方の効果

自治医科大学 医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授

矢田 俊彦 先生

③ 骨格筋量に対する人参養栄湯の影響

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

大澤 匡弘 先生

休憩(10分)

15:20～15:50

[座長] 京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 教授

丸中 良典 先生

人参養栄湯のマウス生存率への影響

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

高橋 隆二 先生

人参養栄湯 特定使用成績調査結果報告 クラシエ薬品株式会社 医薬学術部

基調講演 II

15:50～16:20

フレイルに対する人参養栄湯の臨床報告

[座長] 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 教授 相良 博典 先生

東洋医学からみたフレイル ～人参養栄湯の臨床的有用性～

医療法人向坂医院 院長

向坂 直哉 先生

休憩(10分)

特別講演

16:30～17:30

[座長] 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

櫻井 孝 先生

フレイルと人参養栄湯

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野 教授

乾 明夫 先生

フレイル漢方薬理研究会世話人

■ フレイル漢方薬理研究会とは ■

鹿児島大学の乾明夫教授を代表世話人とし、2016年11月に発足。先端的研究を一般臨床に普遍化し、人参養栄湯のフレイル病態への応用を進め、以って漢方製剤を用いた高齢者医療の更なる発展に寄与することを目的とする。

[代表世話人]

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野 教授

乾 明夫

[世話人]

北海道大学大学院薬学研究院 医療薬学分野 臨床病態解析学 教授

武田 宏司

岩手医科大学 医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野 教授

寺山 靖夫

自治医科大学 医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授

矢田 俊彦

国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長

上園 保仁

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 教授

相良 博典

国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

櫻井 孝

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

大澤 匡弘

京都府立医科大学大学院 医学研究科 細胞生理学 教授

丸中 良典

熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長

加島 雅之

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野

森永 明倫

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

高橋 隆二

(敬称略)

フレイルに対する人参養栄湯の作用機序

① がん患者の悪液質(カヘキシア)ならびに高齢者のサルコペニアの症状改善における人参養栄湯の作用：健康長寿因子グレリンシグナル増強作用に関する人参養栄湯研究を通して



国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長
国立がん研究センター先端医療開発センター 支持療法開発分野 分野長

上園 保仁 先生

がん患者の苦痛は、がん自身によるものから抗がん剤の副作用によるものなど多岐にわたる。患者の生活の質(QOL)の向上には総合的な対応が望まれるが、現在もなお十分に対応できていない。また高齢者は多様な身体疾患を有し、活動性が低下していることが多く、特にフレイル(脆弱性)と呼ばれる症状は、筋肉がやせていくサルコペニア症状を惹起する。この中であって、がん患者のQOLを高め、高齢者の全身性の機能を高める手段として「漢方薬」の応用が注目されている。

本講演では、その中でもがん患者および高齢者に有効とされる漢方薬の補剤のひとつ、人参養栄湯について、当研究室で得られた基礎研究の結果を紹介する。補剤のひとつ、六君子湯については、老化モデルマウスの寿命を延長させること、それは食思促進ホルモンであるグレリンのシグナル増強により起こること、さらにマウス心筋の石灰化や骨格筋萎縮(サルコペニア)、記憶学習等を改善し、六君子湯が健康寿命の延伸に資することを報告した。(Fujitsuka N et al., Mol Psychiatry, 2016)。動物モデルにおいて、人参養栄湯も寿命を延長させることがわかり始めていることから、人参養栄湯についても同様のメカニズムを介してがん患者のQOLを向上、および日本の直面する超高齢化社会での健康寿命の延伸にも貢献する可能性が考えられる。以上、本邦で生まれた「漢方薬」の効果、科学的エビデンスに基づいて説明することができれば幸いである。

略歴

1985年 産業医科大学医学部卒業
1989年 産業医科大学博士課程を修了
1991年 米国カリフォルニア工科大学生物学部門に留学
1992年 産業医科大学医学部 助手
1994年 産業医科大学医学部 講師
1999年 宮崎医科大学 助手
2000年 長崎大学医学部 講師
2004年 長崎大学医学部 助教授
2009年 国立がん研究センター研究所 分野長
2015年 国立がん研究センター先端医療開発センター 分野長兼任
2015年 国立がん研究センター中央病院支持療法開発センター 主任研究員兼任

② 食欲不振・フレイルのメカニズムと漢方の効果



自治医科大学 医学部 生理学講座 統合生理学部門 教授

矢田 俊彦 先生

高齢者とガン患者の増加に伴い、フレイルは大きな医学的、社会的問題となっているが、広範な心身機能の減退を呈する複合病態であるため、成因の理解も治療法も立ち遅れている。我々は、フレイル病態の最上流に食欲不振があるとの視点に立ち、フレイルの理解と改善をめざしている。

近年の目覚ましい研究成果により、食欲は、視床下部の弓状核NPY/AgRPニューロンの活性化により創出されることが解明された。この神経を刺激する末梢因子は胃ホルモン-グレリンであるが、高齢者ではグレリン抵抗性が起こり、食欲不振の原因になる。我々は、人參養榮湯がヒト臨床濃度で、マウス弓状核ニューロンを強力に活性化することを見出した。

胃ガン患者は胃全摘後に食欲、体重が低下し、フレイル様症状を呈することがある。胃全摘ラットは摂食・体重低下を示し、本来食後に分泌される腸ホルモンGLP-1の濃度が食前・食後に上昇し、GLP-1受容体阻害剤は摂食・体重低下を改善する。漢方薬も、GLP-1上昇に拮抗し、食欲・体重低下を改善する。ヒト臨床研究でも、胃全摘後に血中GLP-1レベルが増加する。従って、胃全摘後のGLP-1分泌亢進は、食欲不振・体重低下の主たる成因の1つであり、介入標的となる。

人參養榮湯をはじめとする漢方薬には、これらの摂食調節系に作用して食欲・体重低下を改善する効果がある。今後、メカニズムの解明を進め、フレイル医療の基盤の確立をめざす。

略歴

1983年 京都大学大学院医学研究科 博士課程修了
1983年 東京医科歯科大学医学部生理学 助手
1984年 米国マイアミ大学、コーネル大学 研究員
1987年 鹿児島大学医学部生理学 助教授
2000年 自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授

③ 骨格筋量に対する人参養栄湯の影響



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

大澤 匡弘 先生

高齢者の心身の虚弱を広く定義するフレイルは“こころ”と“からだ”の活力が低下し、生活機能が障害された状態である。とくに、筋肉量と筋力の低下は、高齢者の活動性の低下の主たる原因である。また、末期がん患者は容易に栄養不良状態となり、その結果筋肉量が減少し、日常の活動性が著しく低下する。世界各国で高齢化は進行しており、加齢や疾患による筋肉量や筋力低下は、全世界的な問題になっている。

我々の研究グループは骨格筋量の低下を比較的早く観察できるがん細胞接種動物モデル（悪液質モデル）を用い、筋萎縮の機序解明を行っている。悪液質モデルでは筋肉の蛋白分解を抑制する細胞内情報伝達分子としてAKTの活性抑制と分解を促進するSTAT3が活性化していることを腓腹筋で見出した。この変化を漢方薬の構成生薬の一つであるキクカが改善することを見出した。

このAKTはインスリンにより活性化される細胞内情報伝達分子であることから、インスリンシグナルを増強する化合物の探索を、インスリン抵抗性を改善するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR γ ）活性化を指標としてスクリーニングした。キクカにはPPAR γ を活性化する作用があった。また黄耆、人参の成分にはPPAR γ 活性化の報告もあり、人参養栄湯の他の構成生薬でも活性が期待される。

なお当日のシンポジウムでは、現在我々が進めている人参養栄湯の悪液質モデルの骨格筋への影響の結果についても、最新のデータを含め発表する予定である。

略歴

1999年 星薬科大学大学院薬学研究科 博士課程後期 修了
 1999年 ウィスコンシン医科大学 博士研究員
 2001年 東テネシー州立大学 医学部 助教授
 2003年 九州保健福祉大学 薬学部 講師
 2007年 星薬科大学 講師
 2010年 名古屋市立大学大学院薬学研究科 准教授

人参養栄湯のマウス生存率への影響



クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

高橋 隆二 先生

Klotho マウス (klotho/Jcl マウス) は、klotho 遺伝子発現が欠如しており、平均寿命が8~9週齢と通常のマウス(80~90週齢)より短命で、動脈の中膜の石灰化、内膜の肥厚、加齢に伴う動脈硬化・骨密度の低下など、ヒト老化で見られる現象に類似した複数の表現型を示し、ヒトの早期老化症状のモデルとして注目されている。フレイルの治療における人参養栄湯の作用を検討するにあたり、このklotho マウスを用いた人参養栄湯投与による影響につき検討を行った結果、人参養栄湯投与群において、対照群(人参養栄湯未投与群)に比べ有意な生存期間の延長が認められることを確認した。本講演では、本研究結果の詳細を報告すると共に、本研究で得られた種々データについて紹介し、人参養栄湯の作用について考察したい。

略歴

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

人參養榮湯 特定使用成績調査結果報告

クラシエ薬品株式会社

医薬学術部

我が国の総人口は、平成28年9月15日現在推計、1億2,695万人で、そのうち、65歳以上の高齢者人口は、3,461万人となり、総人口に占める割合（高齢化率）は27.3%と4人に1人が65歳以上という超高齢社会を迎えている。本学術集会は、そのような超高齢社会の中で、今後対策が重要となってくるフレイルに対して処方される、漢方製剤である人參養榮湯の有効性をテーマとしている。

クラシエ人參養榮湯エキス細粒は「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」の効能効果を持った医療用漢方製剤である。効能効果から、フレイルでみられる体力の低下した高齢者に処方されることが多い。しかしながら、65歳以上を対象とし安全性を検討した報告は見当たらない。そこで当社は特定使用成績調査を実施しクラシエ人參養榮湯エキス細粒の高齢者に対する安全性と有効性に関する調査を実施した。

本調査の目的は、高齢者に対する使用実態下における安全性の検討を主目的とし、併せて有効性についての検討であり、65歳以上で独歩可能なBMI25未満の外来患者1,000例を登録目標とした。

本稿執筆時点では、調査票を回収し集計中ではあるが、安全性として低カリウム血症が1例、悪心など消化器症状、癢痒など皮膚症状が主に確認されたが、重篤な副作用は無かった。学術集会では有効性も含め詳細に報告をしたい。

東洋医学からみたフレイル ～人參養栄湯の臨床的有用性～



医療法人向坂医院 院長

向坂 直哉 先生

フレイルに対する薬物療法のエビデンスはほとんどない。以前、われわれは気血兩虚を伴うフレイル症例に対し人參養栄湯を投与し、速やかにフレイルから脱却しえた症例を複数経験した。この経験をもとに、フレイルに対する人參養栄湯の効果について検討した。

対象は65歳以上の高齢者で、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血のうち少なくとも1つを訴えた症例計36名。人參養栄湯群にはクラシエ人參養栄湯エキス細粒を経口投与。コントロール群は経過観察または従来治療を続行した。測定項目は左右握力、体重、BMI、筋肉量、体脂肪率、除脂肪体重、筋質点数、推定骨量、体内年齢、大腿周囲径とした。

結果は、人參養栄湯群で握力が上昇したのに対し、コントロール群では低下し両群間に有意差がみられた(右手 $p<0.05$, 左手 $p<0.01$)。筋肉量は、人參養栄湯群の方がコントロール群に比し低下率が小さく、両群間に有意差がみられた($p<0.05$)。筋質点数と左手握力に相関関係がみられた($r=0.472$, $p=0.013$)。このことから筋力は筋肉量のみならず筋質にもある程度依存していることが示唆された。

これまでの基礎研究から、陳皮はグレリン産生促進、人參はAMPK活性化、五味子は骨格筋のPGC-1 α 発現誘導をすることで筋肉のミトコンドリアを活性化しエネルギー産生効率を向上させていると推測される。これらの生薬をあわせもつ人參養栄湯は、今後“フレイル治療薬”として活躍する大きなポテンシャルを持つと考えられる。

略歴

- 2000年 大阪医科大学医学部卒業
大阪大学医学部附属病院にて研修
- 2001年～ 市立豊中病院、大手前病院、摂津医誠会病院を経て
- 2009年 大阪医科大学 未病科学・健康生成医学寄付講座 講師
- 2013年 医療法人向坂医院 副院長
- 2015年 医療法人向坂医院 院長

フレイルと人参養栄湯



鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野 教授

乾 明夫 先生

高齢化の進む我が国において、予防医学の立場から注目されているのが、サルコペニアを基礎としたフレイル (frailty) である。サルコペニア (sarcopenia) は骨格筋萎縮をさし、加齢に伴うGH-IGF1系や性ホルモンの低下を背景に、急速に筋肉量の減少を生じやすい。フレイルは漢方で言う未病病態であり、フレイルを予防、加療することによる健康寿命の延長が愁眉の課題になっている。

フレイルは補剤の良い適応であり、多成分系を特徴とする漢方は、多様な身体疾患や食欲不振・不安・抑うつ・認知など、心身両面の異常を示すフレイルの治療に威力を発揮するものと期待される。人参養栄湯は最強の補剤といわれ、がんの緩和医療などに広く応用されてきた。人参養栄湯は多発性骨髄腫や肝がん患者の疲労を軽減し、貧血や血小板低下、肝機能を改善させる報告がある。また食欲を促進し、サルコペニアを軽減する。高齢者においては免疫機能の強化、感染の抑制など、在宅医療への応用やフレイルの予防・改善効果が期待される。

人参養栄湯の作用には、人参サポニンであるギンセノシドの報告が数多くなされている。ギンセノシドは疲労、抑うつを軽減し、末梢では骨密度の増加、動脈硬化巣 (アテロームプラーク) の減少、認知機能や老化徴候の改善、前立腺肥大の抑制など、多彩な作用が報告されている。人参以外にも、白朮 (アトラクチレノリドⅢ) や遠志 (テヌイゲニン) によるエネルギー代謝改善・神経保護作用や認知・情動 (抑うつ) への好影響が報告されている。黄耆 (アストラガロシド) は高分子型アディポネクチン (活性型) を増加させ、インスリン感受性を亢進させる。五味子 (シザンドリン) は骨格筋代謝の重要因子 PGC1- α を介して疲労を改善し、運動能力を増大させる。また閉経期モデルの卵巣摘出動物で、血中エストラジオールや子宮重量を増加させるが、乳がん細胞系に対しては増殖抑制作用を及ぼす。陳皮 (ヘスペリジン・ナリルチン) は神経保護作用を有し、老化に伴う脱ミエリン化や認知機能を改善する。陳皮、茯苓 (パキマ酸)、甘草や人参由来パナキサジオールは、グレリンシグナリングを改善し、食欲促進・サルコペニア改善など人参養栄湯の作用機構の一端を担うものと思われる。人参は骨髄の造血系や間葉系幹細胞への刺激作用が知られ、臓器組織の修復再生に関わるものと考えられる。

本講演では、健康長寿に及ぼす人参養栄湯の作用とそのメカニズムを、エビデンスをもとにまたアンチエイジングの立場から述べてみたい。

略歴

- 1978年 神戸大学医学部卒業
- 1978年 神戸大学医学部附属病院 医員(研修医)
- 1984年 神戸大学医学部 助手
- 1997年 神戸大学医学部附属病院 講師
- 2000年 神戸大学医学部 助教授
- 2001年 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子講座 消化器代謝病学分野(旧二内科)助教授
- 2004年 神戸大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科 診療科長
- 2005年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 行動医学分野(現心身内科学分野)教授 及び
鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター 心身医療科 診療科長
- 2009年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 健康科学専攻長
- 2012年 鹿児島大学病院 漢方診療センター長

Kracie

患者さんの飲み忘れ、気になりませんか？

Bid or Tid?

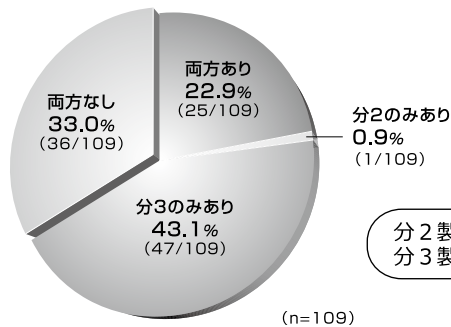
コンプライアンスを考えて—
1日2回のクラシエ医療用漢方製剤

医療用漢方製剤において、分2製剤と分3製剤を処方した場合の服薬コンプライアンスの比較

医学と薬学 66(1):117-122,2011

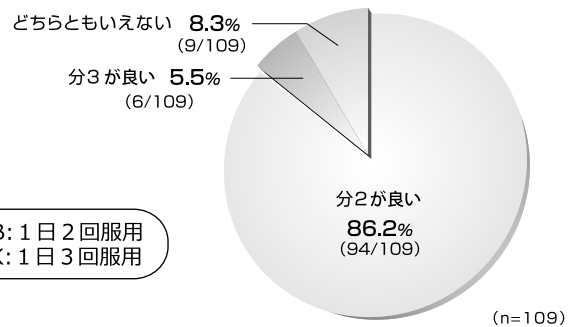
■ 飲み忘れについて

飲み忘れは分2製剤で少ない結果となりました。



■ 製剤に対する印象

ライフスタイルにあう漢方製剤として、分2製剤のほうがより支持されました。



分2製剤: KB: 1日2回服用
分3製剤: EK: 1日3回服用

KB Stick

スリムな形で飲みやすい
スティックタイプの細粒剤



服薬コンプライアンスを高める1日2回服用タイプ

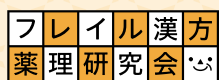


クラシエ 薬品株式会社 [資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

医療用医薬品ウェブサイト 「漢・方・優・美」 <http://www.kampoyubi.jp>

■各製品の「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意」等については製品添付文書をご参照ください。

2017年6月作成



フレイル漢方薬理研究会ホームページ
<http://www.frailkampo.jp>

Kracie

クラシエ医療用医薬品ホームページ
「漢・方・優・美」
<http://www.kampoyubi.jp>