

第3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

— エビデンスに基づくフレイル対策 —

東京会場

日時 2019年9月7日(土) 14:00~17:30

会場 東京マリオットホテル
B1階「ボールルームノース」

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 漢方薬理学講座 特任教授

乾 明夫 先生

基調講演

14:10～15:10

フレイルに対する人参養栄湯の作用機序と臨床応用

[座長] 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

① クロトーマウスの老化表現型に対する人参養栄湯の影響

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

高橋 隆二 先生

② 人参養栄湯による食欲中枢活性化と摂食・体重低下の改善

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

矢田 俊彦 先生

③ がんに見られる痩せ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 (15分)

15:25～16:05

[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

④ 高齢者の転倒に及ぼす人参養栄湯の影響

医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長

寺山 靖夫 先生

⑤ COPD患者のフレイルに対する人参養栄湯の臨床応用と考察

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

休憩 (15分)

特別講演 I

16:20～17:20

Control of glucose homeostasis by Ninjin'yoeito and its interaction with the NPY system

[座長] 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

[演者] Garvan Institute of Medical Research

Prof. Herbert Herzog

特別講演 II

がん緩和医療と人参養栄湯

[座長] 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

[演者] 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

17:20～17:30

閉会の挨拶

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

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 漢方薬理学講座 特任教授 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
東京理科大学 薬学部 応用薬理学研究室 教授 磯濱 洋一郎
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
医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長 寺山 靖夫
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
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
関西電力医学研究所 統合生理学研究センター長、
神戸大学大学院医学研究科 客員教授 矢田 俊彦
熊本赤十字病院 総合内科 部長 加島 雅之
クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長 高橋 隆二

(敬称略)

① クロトーマウスの老化表現型に対する 人参養栄湯の影響



クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

高橋 隆二 先生

フレイルは、高齢期に生理的予備能が低下することでストレスに対する脆弱性が亢進し、生活機能障害、要介護状態、脂肪などの転記に陥りやすい状態のことを指し、高齢化が進む我が国において、フレイルへの関心が急速に高まっている。人参養栄湯は、気血双補の処方となっており、フレイルで見られる体力の低下した高齢者に処方されることが多い。

フレイルに対する人参養栄湯の作用機序に関する検討を実施するにあたり、我々は、ヒトの老化によく似た表現型を示すモデルとして注目されているクロトーマウス(klotho/Jclマウス)を用いて、人参養栄湯投与による影響につき検討を行い、これまでに、人参養栄湯投与により対照群(人参養栄湯未投与群)と比較し有意に生存期間を延長することに加え、剖検所見および血液生化学検査、行動試験の結果について報告してきた。今年はその後の研究にて確認できた新たな知見を加え、クロトーマウスの各種老化表現型に対する人参養栄湯の影響について紹介する。

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

② 人参養栄湯による食欲中枢活性化と 摂食・体重低下の改善



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

矢田 俊彦 先生

高齢者とがん患者において、しばしば、広範な心身の機能が低下し、フレイル症状を呈する。複雑なフレイル症状の機序には不明な点が多く、有効な予防・治療法が無い現状である。私は、食欲不振に伴う栄養(アミノ酸、グルコースなど)の低下が筋量や脳機能の低下を招くとの視点に立ち、最上流の食欲不振に介入してフレイル改善を目指している。

マウスに抗がん剤シスプラチンを投与すると摂食量、体重が低下する。同時に人参養栄湯を与えると摂食量と体重の低下は顕著に(70~100%)改善する。そこで、摂食亢進に中心的役割を担う視床下部弓状核ニューロペプチドY(NPY)ニューロンに対する作用を検討した。人参養栄湯は単離したNPYニューロンを直接活性化した。NPYニューロンの40%は空腹ホルモンのグレリンにより活性化されるが、このグレリン応答性NPYニューロンを人参養栄湯は活性化する。この結果は、人参養栄湯がグレリンと協働して摂食を亢進することを示す。一方、グレリンに対して応答しないグレリン非応答性NPYニューロン(60%)も存在し、人参養栄湯はこれも活性化する。高齢者では、グレリンによる摂食亢進が障害されるが(グレリン抵抗性)、人参養栄湯はグレリン非応答性NPYニューロンを活性化することにより食欲不振を改善する可能性がある。人参養栄湯はNPYニューロンのN型/L型Ca²⁺チャンネルを活性化する。漢方薬の人参養栄湯は、明確な分子機構によりNPYニューロンを活性化し、食欲不振を解除する作用を持つ。摂食の回復は心身のフレイル症状の改善に繋がると考えられる。

略歴

- 1983年 京都大学大学院 医学研究科 修了、医学博士
- 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
- 2009年 自然科学研究機構 生理学研究所 客員教授
- 2018年 関西電力医学研究所 統合生理学研究所センター センター長
- 神戸大学大学院 医学研究科 システム生理学 客員教授
- 鹿児島大学・自治医科大学 客員教授

③ がんに見られる痩せ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

がん患者に特徴的に認められる痩せた状態はがん悪液質と呼ばれ、がんの進行にともなう栄養不良状態であり、筋組織の著しい萎縮が特徴である。これは、従来の栄養サポートによる改善が困難である。がん悪液質の本体は、タンパク質の異化(分解)と同化(合成)のバランスが不均衡になるためであるとされる。

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、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を行い、人参養栄湯を構成する生薬にPPAR γ 活性化作用を見出した。

次に、人参養栄湯のがん悪液質モデルへの影響を検討したところ、骨格筋組織において、悪液質モデルで機能低下しているタンパク質合成の細胞内情報伝達系が、人参養栄湯で回復することを見出した。

本研究の結果より、人参養栄湯ががんモデルの筋萎縮を改善する可能性が示されたことから、がん治療の中に人参養栄湯を取り入れることで、より効果的かつ安全にがん治療ができる可能性が示された。

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

④ 高齢者の転倒に及ぼす人參養榮湯の影響



医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長、脳神経センター長

寺山 靖夫 先生

転倒・転落の予測因子として、高齢、認知機能障害、歩行・バランス障害、感覚器障害、下肢筋力低下などが挙げられる。脳卒中患者は身体麻痺や歩行・バランス障害などを有することが多く、最多の合併症が「転倒」と報告されるほど転倒リスクの高い疾患である。また、脳卒中後の患者は発症前に比べ易疲労性の訴えが多いことや嚥下障害・食欲不振により栄養状態の悪化をきたすため、フレイル・サルコペニアを合併しうる状態である。Fhonらの調査では、フレイルは非フレイルと比べて転倒のリスクがオッズ比1.80(95%信頼区間1.51-2.13)であり、その関連性を報告している。

転倒は在宅や院内でも不意におこる事故のようなものでもあるが、要介護への引き金となり、その対策は重要である。脳卒中・フレイル・転倒、各々は独立した因子であるが、その一方で互いに複雑に関連しあうと考えられ、脳卒中既往歴のある高齢者ではなんらかの対策を講じることで転倒リスクを軽減しうる可能性が示唆される。

漢方薬は1剤で多様な作用が期待され、様々な要因があるフレイルに有用な薬剤と考えられる。中でも人參養榮湯は病後の体力低下や疲労倦怠、食欲不振などに処方されており、高齢者での有用性が報告されている。そこで今回、脳卒中既往歴があり、食欲低下で人參養榮湯を処方していた患者を対象にレトロスペクティブ研究を行った。人參養榮湯の転倒に及ぼす影響について関連因子の考察を交えて報告する。

略歴

- 1979年 岩手医科大学 医学部 卒業
- 1979年 慶應義塾大学 医学部 内科学教室 入局
- 1990年 医学博士(慶應義塾大学医学部医学研究科)
- 米国Baylor医科大学 神経内科 Research Associate
- 1999年 横浜市立脳血管医療センター 神経内科 医長
- 2003年 岩手医科大学 医学部 神経内科学講座(現:内科学講座 神経内科・老年科分野)教授
- 2016年 慶應義塾大学 医学部 神経内科 客員教授
- 2019年 医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長・脳神経センター長

⑤ COPD患者のフレイルに対する 人参養栄湯の臨床応用と考察



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

慢性閉塞性肺疾患（COPD）は主に喫煙、または有害物質を長年にわたって吸入することにより生じる肺の慢性的な疾患であり、進行性の気流閉塞を示す。臨床的には徐々に生じる労作時の呼吸困難や慢性の咳や痰を特徴とし、栄養障害や筋肉量の低下を伴うことも多く、罹患率並びに死亡率が高いことから国内外において更なる臨床的検討が望まれる疾患の一つである。

近年、フレイルの概念が提唱されたが、フレイルとCOPDは高齢者に多く、両者の加齢に伴う機能低下の推移が似ていることから、共通のメカニズムが示唆されている。南イタリアでの12年間の調査ではCOPD患者はフレイル進行に応じた生存率の低下を示し、フレイルがCOPDの予後予測因子と報告されている。人参養栄湯は体力低下や疲労倦怠などのフレイル症状に使用される漢方薬で、COPDに対する臨床報告もあがっている。そこで当施設では、外来通院中で既存の確立された治療を受けているにも関わらず、フレイルあるいはプレフレイル状態であるCOPD患者を対象に人参養栄湯の効果を検証した。主要評価項目はフレイル状態を反映する基本チェックリスト、副次評価項目には食欲、QOL、心理症状としたランダム化比較試験である。本研究を基に、フレイル状態であるCOPD患者に対する人参養栄湯の多面的な効果について報告する。

略歴

- 1987年 獨協医科大学医学部 卒業
- 1992年 順天堂大学免疫学講座
- 1993年 獨協医科大学大学院医学博士課程 修了
- 1995年 英国サザンプトン大学 免疫薬理部門留学
- 2001年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 講師
- 2007年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 准教授
- 2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 主任教授
- 2013年 昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 主任教授
- 2016年 昭和大学病院 呼吸器センター長 兼任
- 2017年 昭和大学病院 内科学講座 講座主任、副院長 兼任

Control of glucose homeostasis by Ninjin'yoeito and its interaction with the NPY system



Garvan Institute of Medical Research

Prof. **Herbert Herzog**

Biography

Prof Herbert Herzog studied Chemistry, switching to Biochemistry for his PhD, which he obtained from the University of Innsbruck (Austria) in 1989. In 1991, he joined the Garvan Institute where he studies the role of NPY and other family members like PYY and pancreatic polypeptide, investigating the numerous different functions of these important molecules publishing over 290 articles on this topic.

Prof Herzog currently holds a NHMRC - Senior Principal Research Fellowship and is the Chair in Neuroendocrinology at the Garvan Institute in Sydney.

Prof Herzog's current work focuses on determining the fundamental processes that can lead to the development of obesity, or the other extreme anorexia, especially investigating the brain's role in the regulation of eating behaviour, stress and glucose homeostasis. He is also interested in how homeostatic processes that regulate bodyweight are coordinated with other homeostatic processes in the body, like the one that control bone and fat mass and how this changes with age. Recently he has expanded his interest and started to investigate the effects of Ninjin'yoeito's in various fly and mouse models and its relation to the NPY system.

Academic Record

1986年	Bachelor of Science, University of Innsbruck (Austria)
1989年	Doctor of Philosophy, University of Innsbruck (Austria)
1991~1993年	Erwin Schrödinger Fellowship (Austria)
1996年	Habilitation – Doctor of Science, Free University of Berlin (Germany)
2000年	Wellcome Trust Short Term Travel Fellowship (UK)
2002~2006年	NHMRC Senior Research Fellowship (Australia)
2005~2015年	Director, Neuroscience Division, Garvan Institute (Australia)
2007~2011年	NHMRC Principal Research Fellowship (Australia)
2007年	Victor Mutt Award (International Society for Regulatory Peptides)
2011年	Editor-in-Chief of the Journal Neuropeptides
2012~2016年	NHMRC Principal Research Fellowship (Australia)
2017~2021年	NHMRC Senior Principal Research Fellowship (Australia)
2017年	Invitation Fellowship for Research in Japan

がん緩和医療と人参養栄湯



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

がん患者に対し緩和医療を早期から行うことは、生活の質(QOL)のみならず、予後の改善効果が期待できる。悪液質、疼痛、抑うつ、疲労等は、高齢者がんの増加と共に、益々重要になる領域でもある。

人参養栄湯は気血両虚を補う代表的な補剤であり、がんを初めとする緩和医療の領域で汎用されてきた。人参養栄湯は消化器がん、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報告されている。化学療法・放射線療法や術後の食欲不振・体重減少、倦怠感、口内炎、不眠などを軽減し、貧血・骨髄毒性や肝をはじめとする臓器機能障害を改善し、全身状態の回復に有用であるとされてきた。人参養栄湯は多発性骨髄腫に対する治療効果を増強し、骨髄異形成症候群(MDS)においては貧血や白血球・血小板の減少を改善すると報告されている。人参養栄湯は進行婦人科がんの緩解導入率を増加させ、人参養栄湯をはじめとする補剤投与は、進行子宮頸がん患者の予後を改善することが示されている。

人参養栄湯は抗がん剤や担がんモデル動物においても、食欲不振やサルコペニアを改善し、生命予後を延長させると報告されている。大腸がん移植マウスにおいては、単独投与で予後の改善効果を有し、また免疫療法のアジュバントとしても有用である。ルイス肺がんモデルにおいては、縦郭リンパ節転移を抑制し、抗がん剤の治療効果を増強して予後を改善する。人参養栄湯の構成生薬やその有効成分が、がんの増殖・転移抑制効果を有することも報告されている。黄耆、地黄、遠志、陳皮、白朮もしくはその有効成分に実験上抗腫瘍活性が認められ、人参養栄湯の作用機構の一端を担うものと思われる。

社会の高齢化に伴い、サルコペニアを骨子とするフレイルが増加している。フレイルおよびがんの併存は、重篤なサルコペニアを生来しやすい。人参養栄湯の古来よりの適応は、この二つの病態を含むところから、その臨床効果が期待される。

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
- 2018年 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>