

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

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」

プログラム

14:30～14:35

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

セッション I

フレイルに関する最新の話

14:35～15:35

① COPD骨格筋合併症に対する漢方薬の効果

[座長] 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

相良 博典 先生

[演者] 大阪公立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

浅井 一久 先生

② 基礎研究からみた人参養栄湯の抗フレイル作用

[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] 社会医療法人社団 カレスサッポロ 時計台記念病院・クリニック 内科

武田 宏司 先生

—— 休憩 (15分) ——

セッション II

がん治療と人参養栄湯

15:50～17:50

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)

[座長] 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

[演者] 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

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

[座長] 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

[演者] 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

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～

[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

[演者] 関西医科大学 内科学第一講座 主任教授

伊藤 量基 先生

④ 肺癌周術期における人参養栄湯の可能性

[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

[演者] 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

総合討論

—— 休憩 (15分) ——

特別講演 I

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

18:05～18:45

[座長] 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

[演者] Garvan Institute of Medical Research

Prof. Herbert Herzog

特別講演 II

癌悪液質と人参養栄湯

18:45～19:25

[座長] 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

櫻井 孝 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

19:25～19:30

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]

社会医療法人社団 カレスサッポロ 時計台記念病院・クリニック 内科 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

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

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 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 研究所長 /
名古屋大学大学院医学研究科 連携教授 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 / 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

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 COPD骨格筋合併症に対する漢方薬の効果



大阪公立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

浅井 一久 先生

慢性閉塞性肺疾患 (COPD) は長期のタバコ煙曝露により生じる慢性炎症性肺疾患で、咳・痰・息切れを主な症状とする。全世界的には死因の第三位に位置づけられ、また、息切れの増強から身体活動性の低下や寝たきりの原因となり、健康寿命への影響が大きい疾患である。COPDの病変の主座は肺でありながら、骨格筋量の減少や筋力低下といった筋肉合併症であるサルコペニアや全身性合併症であるフレイルを来すことが多いことも知られている。

身体活動性の低下はCOPDでは重要な生命予後因子として知られており、身体活動性向上への対策が求められているが、既存の気管支拡張薬を中心とする治療では肺機能への働きかけに留まる。身体活動すなわち運動は、「呼吸-循環-筋肉」の協調で成り立っており、COPD骨格筋合併症への新たなアプローチが求められている。

人参養栄湯は、病中病後の体力低下、食思不振への効果やPGC-1 α を介した筋肉への作用が報告されている漢方薬である。我々はタバコ煙曝露COPDモデルマウスを用いて、COPD患者にもみられる骨格筋量の低下、遅筋線維減少といったCOPD骨格筋合併症への人参養栄湯の効果を検討し、これらの改善効果を認めた。COPDにおける身体活動性やフレイルの重要性とそれに寄与する人参養栄湯の可能性について概説する。

略歴

1997年 大阪市立大学医学部 卒業
2003年 大阪市立大学大学院医学研究科修了(医学博士取得)
2004年 マギル大学ミーキンス・クリスティー研究所 博士研究員
2008年 大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 病院講師
2014年 大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 講師
2018年 大阪市立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授
2022年 大阪公立大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 准教授

② 基礎研究からみた人参養栄湯の抗フレイル作用



社会医療法人社団 カレスサッポロ 時計台記念病院・クリニック 内科

武田 宏司 先生

超高齢社会となったわが国において、高齢者のフレイル対策は喫緊の課題であり、後期高齢者を対象としたフレイル健診が昨年からは開始されている。しかしながら、いまだフレイルの病態解明は遅れており、予防法や治療法についての明確なエビデンスも乏しいのが現状である。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、骨格筋の量及び質の低下が、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が明らかとなっている。気血両虚を補う代表的な補剤である人参養栄湯は、高齢者だけでなく殺細胞性の抗がん剤や分子標的薬の使用に伴う全身倦怠感に有効であることが報告されており、また、人参養栄湯がフレイル患者の骨格筋量や質を改善させることが最近の臨床研究から明らかとなってきた。現在、人参養栄湯の抗フレイル作用のメカニズムについて、動物モデルや培養細胞系を用いた検討が精力的に進められている。今回は、人参養栄湯の抗フレイル作用に関して、特に抗サルコペニア作用に焦点を当てながら、基礎研究の現状と今後の展望について述べてみたい。

略歴

1980年	北海道大学医学部医学科 卒業
1980年	北海道大学医学部附属病院 第三内科 研修医
1981年	北海道社会事業協会函館病院 内科
1983年	釧路労災病院 内科
1985年	北海道大学医学部 第三内科 医員
1989年	月形刑務所 医務課長
1990年	札幌北楡病院 消化器内科
1991年	米国ミンガン大学メディカルセンター 研究員
1994年	北海道大学医学部附属病院 第三内科 助手
1995年	北海道大学医学部附属病院 第三内科 講師
2004年	北海道大学大学院医学研究科 第三内科 助教授
2007年	北海道大学大学院医学研究科 第三内科 准教授
2008年	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 北海道大学病院 消化器内科 客員教授(兼任)
2010年	北海道大学病院 栄養管理部 部長(兼任)
2017年	北海道大学産学・地域協働推進機構 新規機能性食品部門 教授(兼任)
2021年	社会医療法人社団 カレスサッポロ 時計台記念病院 消化器内科 北海道大学名誉教授

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)



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

人参養栄湯に代表される補剤は、患者の栄養状態を改善するとともに、免疫機能を亢進することがよく知られている。特に、人参養栄湯や十全大補湯は担がん状態でマクロファージおよび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が、その詳細な機序は不明である。ところで近年、骨髄由来免疫抑制細胞(MDSC)が、腫瘍細胞が免疫を回避する仕組みとして注目されている。MDSCは担がん時に骨髄で分化誘導され、腫瘍組織へと遊走した後に、arginase-1や一酸化窒素(NO)などの免疫抑制因子を産生することで強力に免疫細胞の機能を抑制する。我々は腫瘍免疫活性化作用をもつ人参養栄湯がこのMDSCを抑制するのではないかと考え基礎薬理的に調べている。特に本研究では、MDSCの分化、遊走および免疫抑制因子の産生といった、その機能発現に重要な各段階への人参養栄湯の作用を調べた。

まず、C57BL/6マウスより単離した骨髄細胞をGM-CSFおよびIL-6の存在下に4日間培養し*in vitro*でMDSCへと分化誘導する実験系を用いて、MDSC分化への作用を調べた。本実験系で、人参養栄湯は処理濃度(0.1-1mg/mL)依存的にGr-1およびCD11b両陽性細胞すなわちMDSC数を減少させ、分化抑制作用が確認された。また、トランズウェルチャンバーを用いた*in vitro*での細胞遊走評価系でも、人参養栄湯は4T-1乳がん細胞またはその培養上清で誘発したMDSCの遊走能の亢進を著明に抑制した。さらに、分化させたMDSCに直接、人参養栄湯を処理すると、本細胞によるarginase-1のmRNA発現が著明に抑制された。これらの結果より、人参養栄湯は担がん時のMDSCを分化、遊走および機能の全ての段階を抑制すると考えられ、これらの多面的な機序が腫瘍免疫の活性化作用に少なくとも一部関わりと推定された。これらの成績は担がん状態での人参養栄湯の免疫活性化作用の薬理的合理性をさらに高める結果として興味深い。

略歴

1988年 熊本大学薬学部 卒業
 1992年 熊本大学薬学部 教務員
 1997年 薬学博士(熊本大学)、熊本大学薬学部 助手
 1997年 テキサス大学サンアントニオ校 ヘルスサイエンスセンター訪問研究員
 1999年 エール大学医学部 訪問助教授
 2001年 熊本大学薬学部 助教授
 2013年 東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

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



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 研一郎 先生

近年消化器がん治療成績は新規の化学療法の開発により大幅に向上している。しかしながら、それぞれの化学療法には特有の副作用や全身的不定愁訴、精神的抑うつ状態に陥らせる危険性を伴っている。その副作用を良好にコントロールできなければ、有効性の高い化学療法を継続できず、良好な予後成績を得ることは難しいのが現状である。

そこで補剤として免疫力や体調管理に優れた人参養栄湯に注目し、消化器がん化学療法中の症例に対し、副作用軽減や随伴症状の改善に関する人参養栄湯の効果について検討した。消化器がんに対する化学療法の合併症の中でも、最も高頻度で発症するものが白血球数の減少や貧血、血小板数の減少といった骨髄機能抑制である。白金製剤を用いた化学療法においては投与直後だけではなく、長期間にわたって手足のしびれといった末梢神経障害症状を持続させることが知られている。人参養栄湯の投与によって、合併症の軽減に有効性が示された具体的な症例を提示したい。さらに本講演では消化器がん化学療法中に、様々な愁訴を有する患者様に対し、人参養栄湯投与による症状改善効果や精神的平穩の維持といった多面的な影響について、皆様と一緒に考えてみたいと思う。補剤ならではの消化器がん化学療法における支持療法に寄与しうる人参養栄湯の効果の将来性に期待をかけた다고考えている。

略歴

1997年 大阪市立大学医学部 卒業
1997年 大阪市立大学医学部附属病院 臨床研修医
2003年 大阪市立大学大学院 卒業
2004年 大阪市立大学医学部附属病院 研究医
2008年 市立藤井寺市民病院 外科
2013年 市立藤井寺市民病院 外科診療部長・消化器外科長・麻酔科長

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～



関西医科大学 内科学第一講座 主任教授

伊藤 量基 先生

サリドマイド誘導体であるレナリドミドは、免疫調節薬 (IMiD) に分類され、多発性骨髄腫 (Multiple myeloma; 以下、MM) に対して直接的な殺腫瘍効果のみならず、免疫調節作用を有しており、T細胞とNK細胞の機能増強を含む免疫増強活性を示すことで骨髄腫治療の中心的な薬剤と言える。レナリドミドとデキサメタゾンの併用はMMの一つの標準治療レジメンとなっている。しかし、レナリドミドの服用によりしばしば生じる倦怠感は、患者QOLを著しく低下させるだけでなく、レナリドミドの減量や治療中止の原因となるが、効果的な治療法や対策はない。我々は、人参養栄湯がメルファラン治療中のMM患者に対して支持的な効果を有するだけでなく、倦怠感や疼痛などの自覚症状も緩和することを報告している。そこで、人参養栄湯のこのような作用に着目し、MM患者に対する補助治療としての人参養栄湯の有用性およびレナリドミド治療の継続に及ぼす人参養栄湯の効果を、初発または再発/難治性のMM患者を対象に後方視的に検討した。人参養栄湯は、レナリドミドによる倦怠感の対処法として効果的であり、さらにレナリドミドによる治療期間を延長する可能性が示唆された¹⁾。この結果から、人参養栄湯の併用はMMという血液の悪性腫瘍に対し、生存期間の延長にもつながる可能性が考えられる。さらにこの漢方薬は貧血改善という効能に加え、骨密度への影響も示唆されており、MMでは起きる2つの症候、貧血と圧迫骨折にまさにフィットするsupportive drugといえる。

1) 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.* 2018 Aug 21;5:72. doi: 10.3389/fnut.2018.00072. eCollection 2018.

略歴

1992年 関西医科大学卒業
 1992年 関西医科大学附属病院 内科入局
 1994年 倉敷中央病院 血液内科
 1996年 関西医科大学大学院医学研究科 博士課程(内科系内科学 1 専攻)
 2000年 日本学術振興会 特別研究員
 2003年 MD Anderson Cancer Center, Department of Immunology, post-doctoral fellow
 2006年 関西医科大学 第一内科 助手
 2007年 関西医科大学 第一内科 講師
 2011年 関西医科大学 第一内科 准教授
 関西医科大学附属滝井病院(現・総合医療センター) 血液呼吸器膠原病内科 部長
 2012年 関西医科大学附属病院 勤務
 2015年 関西医科大学附属病院 血液腫瘍内科 病院教授
 2022年 関西医科大学 内科学第一講座 主任教授

④ 肺癌周術期における人参養栄湯の可能性



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

原発性肺癌手術において、胸腔鏡下での低侵襲の手術をはじめとして患者の術後回復に貢献しているが、呼吸機能や運動耐容能の低下などの問題が残されている。また、手術を契機にフレイル（全身虚弱）状態となり元の生活機能を維持することができなくなる症例も多く、スムーズな社会復帰への妨げとなる。

術後の症状を改善する方法に、呼吸リハビリテーションがある。これは呼吸器合併症の発生予防と術後早期の身体活動の回復促進を目的に、ADL (Activities of Daily Livings: 日常生活動作) の再獲得をめざして行われる。肺切除術予定の術前リハビリテーションは、患者の運動耐容能や全身状態を安定化させることが報告されている。しかし、リハビリテーションを実施しても術後の状態低下は避けられず、健康関連QOLを測定するSF-36を用いた検討では疲労感を包括する項目である活力が有意に低下したと報告されている。また、リハビリテーションのフレイルに対する直接的な効果は報告されておらず、薬物療法に関する研究は少ない。

人参養栄湯は高齢者に対する使用実態下においても、疲労感や食欲不振といった身体症状に加えて全身虚弱に対する効果を検討した特定使用成績調査も行われており、その有用性が示されている。今回は、原発性肺癌の周術期における人参養栄湯の可能性について紹介する。

略歴

1990年 神戸大学医学部 卒業
 1990年 神戸大学医学部附属病院 医員
 2001年 米国ニューヨーク市、Memorial Sloan-Kettering Cancer Center、分子生物学教室、Research Fellow
 2003年 神戸大学大学院医学系研究科 循環動態医学講座 呼吸循環器外科学 助手
 2009年 神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 呼吸器外科学分野 講師
 2012年 神戸大学大学院医学研究科 外科学講座 呼吸器外科学分野 教授
 2018年 神戸大学医学部附属病院 副病院長
 2021年 神戸大学医学部附属病院 病院長
 神戸大学 副学長

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



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 <i>Neuropeptides</i>
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

癌悪液質と人参養栄湯



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

癌患者に対し、緩和・支持療法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。悪液質は、体重減少と骨格筋萎縮(サルコペニア)がその診断の骨子をなす。種々の癌種において、体重減少のある患者はない患者より予後の悪いことが知られてきた。手術や抗癌剤投与も悪液質を増悪させる(二次性悪液質)。

グレリン-神経ペプチドY(NPY)は、飢えに対する生体応答の根幹をなす空腹系ペプチドである。食欲不振を主徴とする癌悪液質では、グレリン-NPYの応答不全が特徴的であり、これが持続する体重減少を招来する。この空腹系に強力に作用するのが人参養栄湯であり、食欲不振に頻用される漢方薬の一つである。最近、一部の癌悪液質への治療薬として、グレリンアゴニストのアナモレリンが、我が国で初めて承認された。

人参養栄湯は消化器癌、乳癌、肺癌など多くの癌種において、化学療法など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、全身状態の回復が期待される。人参養栄湯は抗癌剤や担癌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。

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。フレイルおよび癌の併存は、重篤なサルコペニア・悪液質を生来しやすい。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、癌悪液質などへの支持療法として、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」
www.kampoyubi.jp