

原 著

パイロット研究：
抗癌剤治療を要する進行尿路上皮癌患者を対象とした
人參養榮湯によるサルコペニア予防効果の検討

——単施設、単群、非盲検化試験——

弘前大学大学院医学研究科 泌尿器科学講座

岡 本 哲 平・濱 谷 智 子
小 玉 寛 健・相 馬 理
藤 田 尚 紀・山 本 勇 人
今 井 篤・畠 山 真 吾

要 旨

人參養榮湯は骨格筋量や筋力の低下（サルコペニア）を予防させうる漢方薬である。しかし、抗癌剤治療時の人參養榮湯のサルコペニアへの効果は未解明である。今回、抗癌剤治療を受ける進行尿路上皮癌患者に対し人參養榮湯を投与し、サルコペニアに対する影響を検討した。方法はシスプラチンもしくはカルボプラチンベースのファーストラインで抗癌剤治療を受ける進行尿路上皮癌の入院患者を対象として、治療開始と同時に人參養榮湯7.5g/日を8週間内服させた。試験前後の血中グレリン濃度、体組成などの変化を調べた。さらに試験前後の腸腰筋断面積の変化率を、ヒストリカルコホートから背景をマッチさせた人參養榮湯の内服歴のない患者の抗癌剤治療前後の腸腰筋断面積の変化率と比較した。対象は30名。このうち、25名が試験を完遂した。体組成では、体重と体脂肪率は有意に減少したが、骨格筋指数は維持されていた。一方、血中グレリン濃度やプレアルブミン濃度の有意な変化はなかった。本試験患者では腸腰筋断面積が3.1%増加していたのに対し、ヒストリカルコホートでは1.1%低下していた。抗癌剤治療を行う患者に予防的に人參養榮湯を投与することで、サルコペニアを悪化させない可能性が示唆された。

責任著者連絡先：弘前大学大学院医学研究科 泌尿器科学講座 岡本哲平

〒036-8562 青森県弘前市在府町5

Tel : 0172-39-5091 Fax : 0172-39-5092 E-mail : t-okamoto@hirosaki-u.ac.jp

**Pilot Study : The Preventive Effect of Ninjin'yoeito
on Sarcopenia among Patients with Advanced Urothelial Carcinoma
Who Received Systemic Chemotherapy**
—A Single-center, Single-arm, Open-label Trial—

Teppei Okamoto, Tomoko Hamaya, Hirotake Kodama, Osamu Soma, Naoki Fujita,
Hayato Yamamoto, Atsushi Imai and Shingo Hatakeyama

Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

Corresponding author : Tepei Okamoto
Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine
Zaifucho 5, Hirosaki, Aomori 036-8562, Japan
Tel : +81-172-39-5091 Fax : +81-172-39-5092 E-mail : t-okamoto@hirosaki-u.ac.jp

はじめに

サルコペニアは、加齢や疾患により筋肉量が減少して、筋力の低下、身体機能の低下をきたす状態である¹⁾。サルコペニアはフレイル（虚弱）と深く関連し、生活の質（QOL）の低下や生命予後不良の因子として知られる。特に癌患者の多くでは、癌悪液質による慢性炎症で、食欲低下や筋肉の分解が促進され、低栄養とサルコペニアを合併する。さらに、抗癌剤治療や手術療法などの侵襲的治療は、日常生活動作（ADL）低下や食欲不振を引き起こし、サルコペニアを助長する²⁾。このため、近年、癌患者のサルコペニアを予防、改善することの重要性が広く認知されるようになっていく。

尿路上皮癌（腎盂尿管癌、膀胱癌）は、尿路上皮粘膜より発生する悪性腫瘍である。尿路上皮癌は、診断時にすでに進行した状態になっていることも少なくない。進行尿路上皮癌患者に対しては、白金製剤（シスプラチン、カルボプラチンなど）主体の抗癌剤による治療が第一選択である^{3,4)}。特に、シスプラチンによる治療は、食欲不振による食事摂取量低下で低栄養やサルコペニアを助長させ、患者

のQOL低下や予後を悪化させていることが危惧される⁵⁾。制吐剤である5-HT₃受容体拮抗薬、ニューロキニン1（NK1）受容体拮抗薬などの使用は標準的となっており、嘔気に対し高い効果を示す。しかし、これらの薬剤が、癌悪液質の改善やサルコペニアの悪化の予防になったとのエビデンスはない⁶⁾。

人參養榮湯は、病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血などで使用される漢方薬である。高齢者に対する使用実態下での安全性および有効性の検討で、食欲不振の改善、体重およびbody mass index（BMI）の増加は調査開始日と比較して24週後にいずれも有意差が認められた⁷⁾。最近の担癌マウスモデルの研究で、人參養榮湯が骨格筋代謝異常を正常化したと報告された⁸⁾。このため、人參養榮湯は、癌患者のサルコペニアを予防する可能性を秘めている漢方薬と考えられるが、実際に癌患者での効果を検討した研究はない。今回、我々は、抗癌剤治療を受ける進行尿路上皮癌患者に対し人參養榮湯を投与し、サルコペニアに対する影響を検討した。

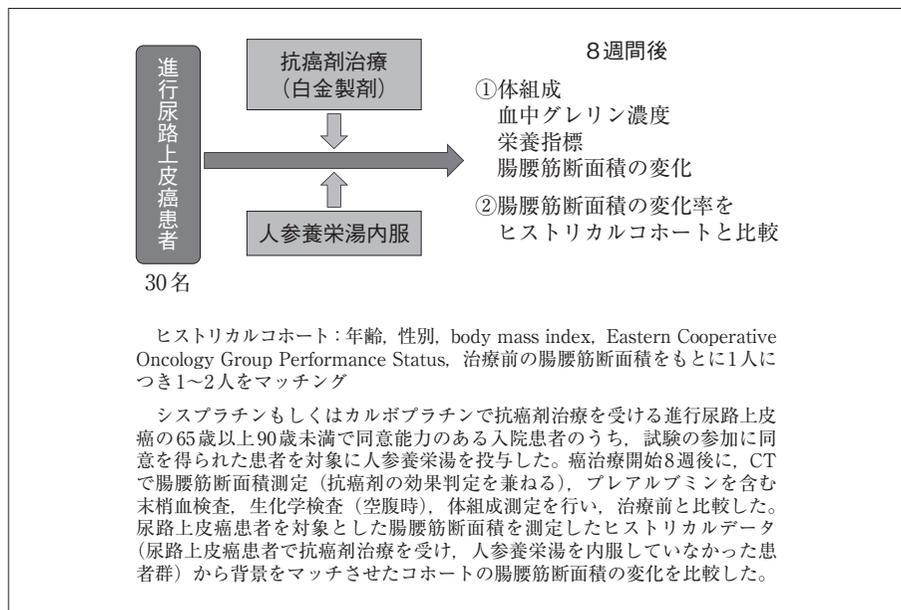


図1 試験概要

I 対象と方法

1. 対象

2022年1月から2023年12月までの期間に、弘前大学医学部附属病院泌尿器科（以下、当科）にてシスプラチンもしくはカルボプラチンで抗癌剤治療を受ける進行尿路上皮癌の65歳以上90歳未満で同意能力のある入院患者の中から、体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血などサルコペニア、フレイルの状態のいずれかを有する者を対象とした。この中で、試験の参加に対する同意説明文書の内容を説明し、インフォームドコンセントを取得した患者を試験に組み入れた。シスプラチンに対して不適応な条件〔腎機能障害、心不全、聴覚障害、Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) 不良など〕がある場合は、カルボプラチンベースのレジメンとした。除外基準は、嚥下困難や経管栄養で漢方薬の内服が困難な状態の患者、抗癌剤導入前に人參養栄湯やその他の癌支持療法に使用される漢方

薬（六君子湯、補中益気湯、十全大補湯、大建中湯）を内服している患者、病勢進行による極端な全身状態不良のある患者、肝機能（AST、ALT、ALP、 γ -GTP、血清ビリルビン値）異常、血清カリウム（K）値の異常のある患者とした。

2. 方法

対象となった患者に、抗癌剤治療開始から終了までの8週間、クラシエ人参養栄湯エキス細粒2.5g包（以下、人参養栄湯）を1日3回食前に経口投与した。嘔気、嘔吐などの消化器症状、口に合わないなどの症状を訴え、中止を希望した際は中止とした。また、人参養栄湯の副作用と考えられる偽性アルドステロン症などによる低K血症、肝機能障害などを認める場合も中止とした。なお、抗癌剤投与時のステロイド剤、NK1受容体拮抗薬などは、全対象者に対しプロトコルどおりに使用した。

3. 研究プロトコール

研究プロトコールは図1に示すとおりである。抗癌剤治療開始前に、CT、プレアルブミ

ンを含む末梢血検査, 生化学検査 (空腹時), 体組成測定を行い, 治療開始8週後のデータと比較した。本試験は, 臨床研究法および, 「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づいて計画された。また, 本研究はクラシエ製薬株式会社から資金提供を受けた特定臨床研究であり, 国立大学法人弘前大学総合臨床研究審査委員会 (CRB2210001) にて承認された (承認番号 2021-A-002, 承認日 2021年8月31日)。また, 本研究はjRCTへ登録済みである (臨床研究実施計画番号 jRCTs021210048)。データ収集, 解析においては, クラシエ製薬株式会社は一切介入していない。

1) 体組成測定

体組成測定はInBody社の体成分分析装置 (Inbody S10) を用いて臥位にて測定した。測定評価項目は, 体重, BMI, 体脂肪率, 骨格筋指数 (skeletal muscle mass index : SMI) などとした。SMIは四肢の筋肉量の合計を身長 (m) の2乗で割った値であり, サルコペニアの指標ともなる⁹⁾。

2) 血中グレリン濃度

今回, 我々は, 血中グレリン濃度の変化についても注目した。グレリンは, 胃から産生されるペプチドホルモンで食欲を増進させる働きを持つとされ, ある種の漢方薬の使用で増加・減少させうることが知られているが, 人參養榮湯での知見はない¹⁰⁾。このため, 治療前後での空腹時の血中グレリン濃度を測定し比較した。測定はBertin Bioreagent社製のGhrelin Express ELISAを使用した。

3) 腸腰筋断面積の測定とヒストリカルコホートとの比較

腸腰筋断面積は, サルコペニアの指標とされており, 様々な癌種の子後因子として検討されている^{11)~13)}。第3腰椎レベルの左右の腸腰筋断面積を測定し, 左右の平均値を代表値とした。抗癌剤治療前後の変化率は, (治療後断面積 - 治療前断面積) / 治療前断面積 × 100

(%) で算出した。測定は治療終了後に治療前後のCTのスライスをはほぼ同部位になるようにして, 断面積を測定した。

当科では尿路上皮癌患者を対象に腸腰筋断面積を測定したヒストリカルデータ (尿路上皮癌患者で抗癌剤治療を受け, 人參養榮湯を内服していなかった患者群) を持つ¹⁴⁾。このヒストリカルデータでは, 尿路上皮癌患者の抗癌剤治療開始前と終了後に腸腰筋断面積を測定している。このコホートから, 年齢, 性別, BMI, ECOG-PS, 治療レジメン, 治療前の腸腰筋断面積でマッチさせた患者群 (1 : 1~2でマッチ) の治療前後の腸腰筋断面積の変化率を, 本試験患者と比較した。

4. 統計処理

各パラメーターはShapiro-Wilk検定で正規分布を確かめ, 正規分布している場合は平均値で示し, 非正規分布の場合は中央値で示した。治療前との比較は, Paired t検定もしくは, Wilcoxonの符号付き順位検定で行った。腸腰筋断面積のヒストリカルコホートの変化率の比較は, Mann-Whitney U検定で行った。本試験患者とヒストリカルコホートのマッチングは, 傾向スコアを作成してペアマッチを行った。統計学的有意水準は, $P < 0.05$ とした。統計処理はEZR (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan) で行った。

II 結果

1. 患者背景

対象となった30名の患者背景は表1に示すとおりである。平均年齢は74歳, 男性19名, 女性11名, 上部尿路上皮癌13名, 筋層浸潤性膀胱癌17名だった。このうち, 治療開始時に遠隔転移を認めたのは3名であった。平均体重61.2kg, 平均BMI 23.5, 体脂肪率中央値25.2%, SMI中央値7.86, 平均腸腰筋断面積は842cm²であった。

30名のうち5名が人參養榮湯内服を中止し

表1 患者背景

症例数	30
年齢 (歳)*	74 (5.3)
性別 (名)	男:19, 女:11
ECOG-PS*	0 (0-0)
入院患者, 名 (%)	30 (100)
上部尿路上皮癌 (腎盂尿管癌), 名 (%)	13 (43)
筋層浸潤性膀胱癌, 名 (%)	17 (57)
遠隔転移あり, 名 (%)	3 (10)
ゲムシタピン+シスプラチン治療, 名 (%)	8 (27)
ゲムシタピン+カルボプラチン治療, 名 (%)	22 (73)
体重 (kg)**	61.2 (11.5)
BMI (kg/m ²)*	23.5 (3.5)
プレアルブミン (mg/dL)**	24.2 (7.64)
グレリン (pg/mL)*	5.2 (3.2-11.5)
体脂肪率 (%)*	25.2 (19.4-28.7)
SMI*	7.86 (6.73-8.69)
腸腰筋断面積 (cm ²)*	842 (216)

*: 平均値 (標準偏差)

*: 中央値 (25, 75パーセンタイル値)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status,

BMI: body mass index, SMI: skeletal muscle mass index

た。そのうち2名が内服開始後1週間以内に、2名が4週以降に、嘔気、食欲不振で中止を希望し終了した。1名は入院中に不穏となり拒薬し試験を終了した。人参養榮湯が原因と考えられる低K血症や肝機能障害は認めなかった。最終的に試験を完遂した25名を解析対象とした。

2. 体重, 体脂肪率, SMIの変化

体重, 体脂肪率, SMIの変化を図2に示した。体重は治療開始8週後, 61.2kg (標準偏差11.5) から60.0kg (標準偏差10.5) と有意に減少していた [P=0.010, 図2-(A)]。体脂肪率は8週後, 25.2% (四分位範囲19.4-28.7) から24.0% (四分位範囲19.2-28.5) と有意に低下していた [P=0.042, 図2-(B)]。一方で

SMIは8週後, 7.86% (四分位範囲6.72-8.69) から7.66% [四分位範囲6.94-8.70, 図2-(C)] と有意な変化を認めなかった。

3. プレアルブミン, 血中グレリン濃度の変化

試験を完遂した25名において, プレアルブミンと血中グレリン濃度の推移を図3に示した。プレアルブミンは治療開始8週後, 24.2mg/dL (四分位範囲20.7-30.1) から24.7mg/dL (四分位範囲20.8-27.4) と有意な減少は認めなかった [P=0.939, 図3-(A)]。血中グレリン濃度は8週後, 5.19pg/mL (四分位範囲3.20-11.5) から8.02pg/mL (四分位範囲4.16-14.3) と, 増加を認めたが有意差は認めなかった [P=0.381, 図3-(B)]。

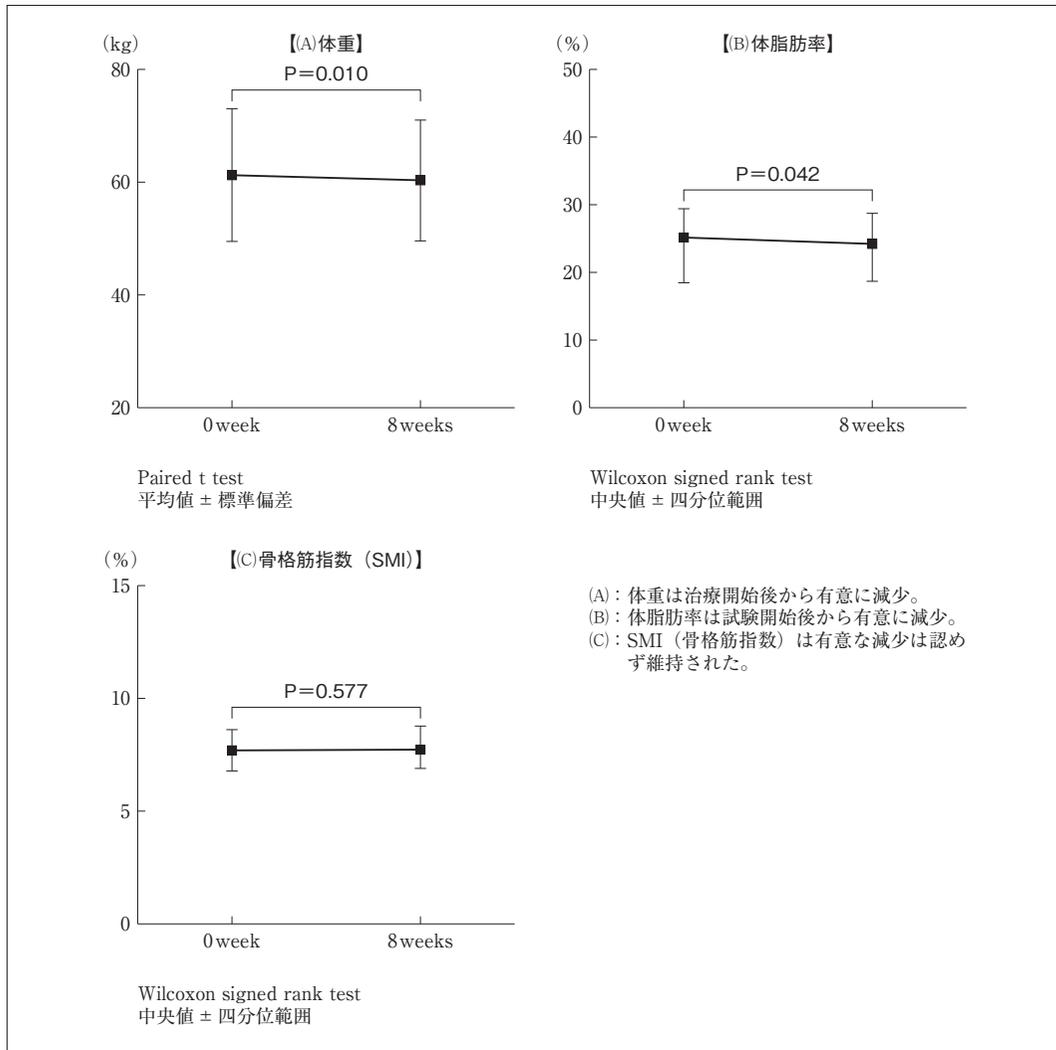


図2 体重, 体脂肪率, SMIの変化 (n = 25)

4. 腸腰筋断面積の変化とヒストリカルコホートとの腸腰筋断面積の変化の比較

腸腰筋断面積は抗癌剤治療前後で、837cm² (標準偏差219) から870cm² (標準偏差251) と有意に増加していた [P=0.034, 図4-(A)]。試験を完遂した25名 (男17名 女8名) と背景をマッチさせ、ヒストリカルコホートから計40名を抽出した (10名が1:1マッチング, 15名が1:2マッチング)。ヒストリカルコホートと本試験患者との背景に有意差は認めなかつ

た (表2)。ヒストリカルコホートの腸腰筋断面積は抗癌剤治療開始8週後で、814cm² (標準偏差214) と有意な変化は認めなかつた [P=0.461, 図4-(B)]。本試験患者との腸腰筋断面積の変化率の比較では、本試験患者のほうが有意に大きかつた [3.1% vs. -1.1%, P=0.018, 図4-(C)]。

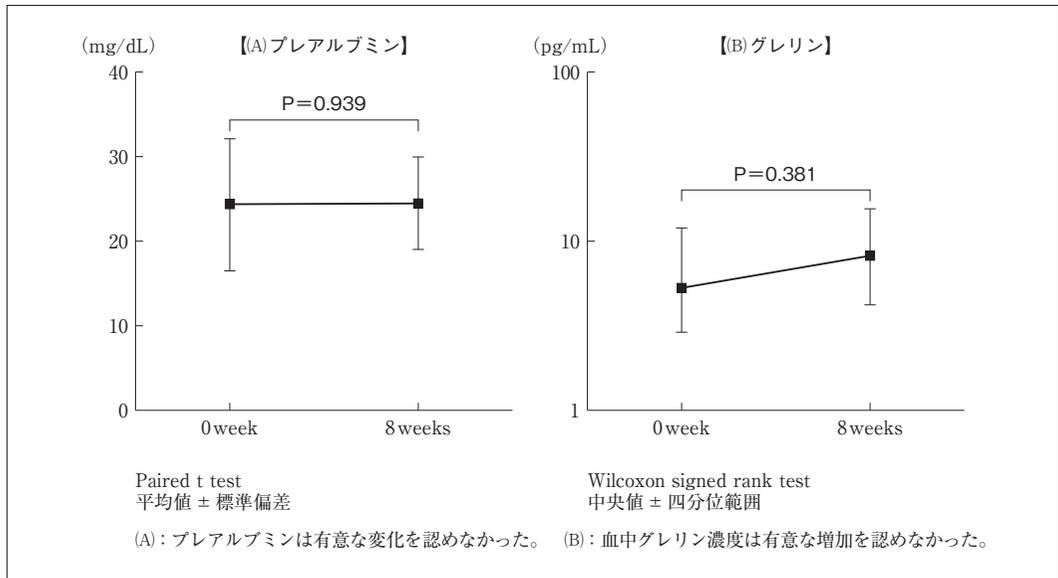


図3 プレアルブミンと血中グレリン濃度の変化 (n=25)

Ⅲ 考 察

本研究では、シスプラチンもしくはカルボプラチンで抗癌剤治療を受ける進行尿路上皮癌30名に対して、人參養榮湯を投与した。このうち、25名が試験を完遂した。栄養指標であるプレアルブミン、食欲に関係するペプチドホルモンである血中グレリン濃度は治療前後で有意な変化は認めなかった。体組成において、体重は減少したものの、SMIは有意な減少は認めず維持されていた。腸腰筋断面積は、治療開始8週後には有意に増加した。また、背景をマッチさせたヒストリカルコホートと比較すると、腸腰筋断面積の変化率は増加しており、本試験患者のほうが有意に大きかった。

高齢化に伴い、本邦における新規の癌罹患者は100万人を数え年々増加している¹⁵⁾。高齢化に伴う併存疾患により根治手術が困難な癌が増加し、抗癌剤の使用が今後も増加することが予想される。白金系の抗癌剤は、強い催吐作用があり、食欲不振を招き、低栄養、サルコペニアを惹起させることも危惧される⁵⁾。

また、抗癌剤が、強い細胞傷害性により、運動器を傷つけ、患者のQOLを低下させる可能性が示唆されている¹⁶⁾。日本整形外科学会は、2018年に“老化に伴う運動器疾患を要因とする移動障害”というロコモティブシンドロームの概念を癌治療に応用し、“がんまたはがん治療を原因とするロコモティブシンドローム”という疾患概念（がんロコモティブシンドローム：がんロコモ）を提唱し、癌患者の運動器マネジメントの重要性について強調した¹⁷⁾。我々の過去の研究からも、尿路上皮癌患者の抗癌剤治療後は腸腰筋断面積が有意に低下し、低下した患者の全生存率は有意に低下したということが示唆された¹⁴⁾。このことから、抗癌剤治療中のサルコペニアを防ぎ、がんロコモへ進展させない試みは非常に重要である。

本研究では、体重、体脂肪率は治療開始8週後に有意に減少したが、一方でSMIは有意な低下を認めず維持されていた。さらに、腸腰筋断面積は有意に増加していた。人參養榮湯の骨格筋に対する作用は、マウスによる実

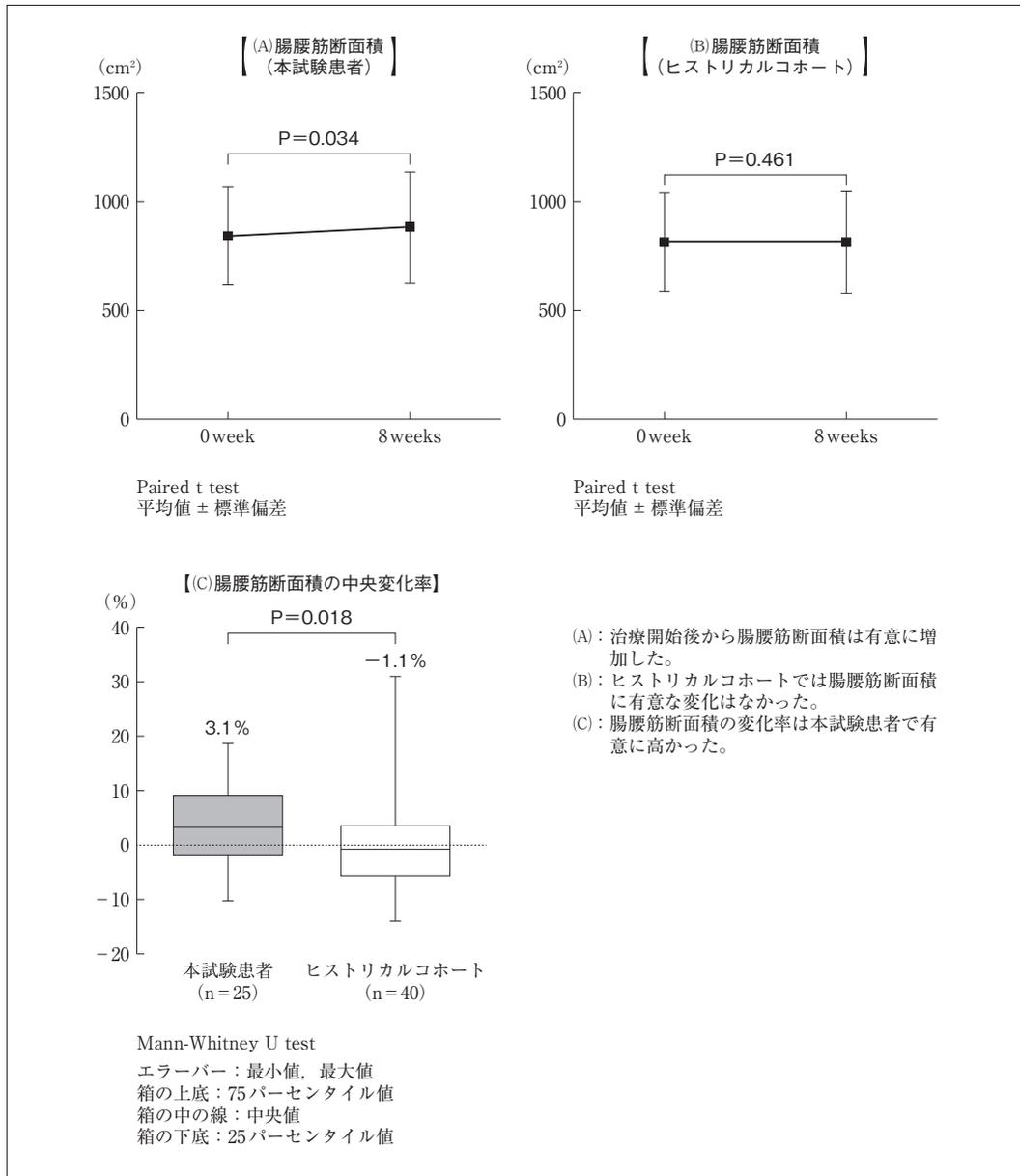


図4 腸腰筋断面積の変化 (n=25)

験で確認されている。Takemotoらは、廃用性筋萎縮モデルのマウスを用いて、人参養栄湯の筋萎縮の予防効果を検討した¹⁸⁾。この結果、運動抑制したマウスのヒラメ筋湿重量減少を抑制し廃用性筋萎縮の抑制効果が確認された。また、筋肉合成関連因子であるインスリ

ン様成長因子1の血中濃度の上昇、ヒラメ筋における筋肉合成関連因子である mammalian target of rapamycin (mTOR) および4E-BP1のリン酸化促進が観察された。実際に、65歳以上の高齢者を対象に人参養栄湯を投与した研究では、人参養栄湯を24週間内服させた

表2 ヒストリカルコホートと本試験患者25名の背景比較

症例数	40	—
年齢 (歳) [*]	74 (5.0)	P=0.700
性別 (名)	男:29, 女:11	—
ECOG-PS [*]	0 (0-0)	P=0.128
体重 (kg) [*]	61.1 (9.8)	P=0.954
BMI (kg/m ²) [*]	23.7 (2.9)	P=0.334
腸腰筋断面積 (cm ²) [*]	839 (205)	P=0.640

^{*}: 平均値 (標準偏差)

^{*}: 中央値 (25, 75パーセンタイル値)

P値は本試験患者25名との比較でMann-Whitney 検定で検討。

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status,

BMI: body mass index

群において、コントロール群と比較し、有意に握力を改善させ筋肉の質を維持させた¹⁹⁾。Ohsawaらは、メラノーマを有する雄性マウスを使用し、人参養栄湯が骨格筋内のアミノ酸代謝異常を是正しサルコペニア悪化を抑制することを示唆した⁸⁾。この機序は、人参養栄湯投与で、癌による骨格筋内のSTAT3シグナルの活性化が起こす筋萎縮の細胞内シグナル伝達が是正されたことによるものと推察された。さらに、千葉らは、マウスを用いてシスプラチン投与下で人参養栄湯の骨格筋量低下の予防効果を検証する実験を行った⁵⁾。その結果、下肢腓腹筋の重量は、人参養栄湯投与群において、非投与群と比べて減少が有意に抑制された。また、人参養栄湯投与群では、非投与群に比べて、筋構成タンパク質の分解にかかわるAtrogin-1の発現も抑制され、4E-BP1の重リン酸化量は、1.68倍の有意な上昇が見られた。これらのことから、人参養栄湯は、癌患者で見られるサルコペニアにかかわる因子を是正させ、骨格筋の量や質の維持に寄与する可能性がある。本研究では、治療期間中には特別な栄養指導や運動、リハビリは特に行っていなかった。上記の先行研究からも、本試験で我々の得られた結果は、人参養栄湯による効果と考えられる。このことか

ら、人参養栄湯は、抗癌剤治療を受ける患者に対して、脂肪量は減少しても骨格筋量は維持もしくは増量させることが示唆された。

本試験では、人参養栄湯の内服前後の血中グレリン濃度の変化を検討した。その結果、血中グレリン濃度の有意な変化は認められなかった。グレリンはラットやヒトの胃から単離された食欲を増進させる消化管ホルモンである²⁰⁾。グレリンは中枢性あるいは末梢性に投与されると、胃蠕動や酸分泌を刺激することが知られており²¹⁾、グレリンの投与が消化器症状や食欲低下を改善することが示唆されている。ある種の漢方薬は血中グレリン濃度を変化させることが示されている。六君子湯は、血中グレリン濃度を増加させることが示されており、食欲の増進に寄与することが示唆されている²²⁾。一方で、防風通聖散は、血中グレリン濃度を低下させることで、食事摂取量を低下させ、内臓脂肪型肥満を改善させる可能性が示唆されている²³⁾。人参養栄湯においては、グレリン応答性の視床下部弓状核のneuropeptide Y (NPY) ニューロンと非応答性のNPYニューロンの両方を活性化することで、視床下部の食欲促進系を活性化させる可能性が示唆された²⁴⁾。本研究から、人参養栄湯は血中グレリン濃度を上昇させる作用

は強くないことが示唆された。これらのことから、人參養榮湯は、血中グレリン濃度を介してではなく中枢でのグレリン応答性の食欲促進系を刺激させる作用で、食欲不振を改善させる可能性が考えられた。

本研究の限界として、8週間という短い投与期間であったこと、症例数が少ないこと、ランダム化比較試験ではなく、ヒストリカルコホートを用いて腸腰筋断面積を比較していること、長期予後などを検討していないこと、などがあげられる。これらの点から、今後はより規模の大きい、全生存率などの検討も視野に入れたランダム化比較試験での検証が必要であると考えられる。

結 論

本研究では、シスプラチンもしくはカルボプラチンで抗癌剤治療を受ける進行尿路上皮癌に対し、人參養榮湯を投与した。人參養榮湯は癌治療を受ける患者のサルコペニア進行を予防する可能性が示唆された。今後、より詳細で大規模な臨床試験で人參養榮湯の効果を検証する必要がある。

利益相反

本研究は、特定臨床研究としてクラシエ製薬株式会社から資金提供を受けて行われた。

参 考 文 献

- 1) 葛谷雅文. 老年医学における Sarcopenia & Frailty の重要性. 日老医誌 2009 ; 46 : 279-285.
- 2) 海道利実, 濱口雄平, 奥村晋也ほか. がん治療とサルコペニア. 日静脈経腸栄会誌 2017 ; 32 : 822-828.
- 3) 日本泌尿器科学会編. 腎盂尿管癌診療ガイドライン 2023 年版. 医学図書出版 : 2023.
- 4) 日本泌尿器科学会編. 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 医学図書出版 : 2019.
- 5) 千葉殖幹, 竹本梨紗, 道原成和ほか. 抗がん剤治療に伴う“がんロコモ”の発症に対する人參養榮湯の効果. phil 漢方 2021 ; 83 : 23-27.
- 6) Kumar NB, Kazi A, Smith T, et al. Cancer Cachexia : Traditional Therapies and Novel Molecular Mechanism-Based Approaches to Treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2010 ; 11 : 107-117.
- 7) 鈴木伸一, 粟飯原史孝, 柴原美穂, 酒井克岳. クラシエ人參養榮湯エキス細粒 特定使用成績調査—高齢者に対する使用実態下での安全性および有効性の検討—. 医学と薬学 2017 ; 74 : 1285-1297.
- 8) Ohsawa M, Maruoka J, Inami C, et al. Effect of Ninjin'yoeito on the Loss of Skeletal Muscle Function in Cancer-Bearing Mice. *Front Pharmacol.* 2018 ; 9 : 1400.
- 9) Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. ; European Working Group on Sarcopenia in Older People. Sarcopenia : European consensus on definition and diagnosis : Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010 ; 39 : 412-423.
- 10) 上園保仁, 宮野加奈子. がん悪液質の症状緩和を促す六君子湯 : 食思促進ペプチドグレリンシグナル作用を通して. 日緩和医療誌 2017 ; 10 : 91-95.
- 11) Liefvers JR, Bathe OF, Fassbender K, et al. Sarcopenia is associated with postoperative infection and delayed recovery from colorectal cancer resection surgery. *Br J Cancer.* 2012 ; 107 : 931-936.
- 12) Peng P, Hyder O, Firoozmand A, et al. Impact of sarcopenia on outcomes following resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012 ; 16 : 1478-1486.
- 13) Smith AB, Deal AM, Yu H, et al. Sarcopenia as a Predictor of Complications and Survival Following Radical Cystectomy. *J Urol.* 2014 ; 191 : 1714-1720.
- 14) Fujita N, Momota M, Horiguchi H, et al.

- Combination of Muscle Quantity and Quality Is Useful to Assess the Necessity of Surveillance after a 5-Year Cancer-Free Period in Patients Who Undergo Radical Cystectomy : A Multi-Institutional Retrospective Study. *Cancers (Basel)*. 2023 ; **15** : 1489.
- 15) 国立がん研究センター. がん情報サービス 最新がん統計. 2020.
- 16) Prado CM, Baracos VE, McCargar LJ, et al. Sarcopenia as a determinant of chemotherapy toxicity and time to tumor progression in metastatic breast cancer patients receiving capecitabine treatment. *Clin Cancer Res*. 2009 ; **15** : 2920-2926.
- 17) 緒方直史. がんロコモの概念と意義—がんロコモによるがん患者の運動器機能維持—. *Jpn J Rehabil Med*. 2020 ; **57** : 284-288.
- 18) Takemoto R, Sejima T, Han LK, et al. Disuse muscle atrophy-improving effect of ninjin'yoeito in a mouse model. *Neuropeptides*. 2021 ; **90** : 102199.
- 19) Sakisaka N, Mitani K, Sempuku S, et al. A Clinical Study of Ninjin'yoeito With Regard to Frailty. *Front Nutr*. 2018 ; **5** : 73.
- 20) Kamegai J, Tamura H, Shimizu T, et al. Central effect of ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, on hypothalamic peptide gene expression. *Endocrinology*. 2000 ; **141** : 4797-4800.
- 21) Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, et al. Ghrelin stimulates gastric acid secretion and motility in rats. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000 ; **276** : 905-908.
- 22) 高林英日己. 漢方薬六君子湯の健常成人における血漿中消化管ホルモン濃度への作用. 埼玉医科大学雑誌 2012 ; **39** : 第1号別頁.
- 23) Azushima K, Tamura K, Wakui H, et al. Bofutsu-shosan, an oriental herbal medicine, exerts a combinatorial favorable metabolic modulation including antihypertensive effect on a mouse model of human metabolic disorders with visceral obesity. *PLoS One*. 2013 ; **8** : e75560.
- 24) Goswami C, Dezaki K, Wang L, et al. Ninjin'yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides*. 2019 ; **75** : 58-64.

(受理日 : 2024年6月3日)