

# 食欲不振を有する低栄養患者に対する 人参養栄湯の層別解析の検討 ～体重増加例及びCFS改善例を中心に～

浅岡 大介<sup>1)</sup>、池田 厚<sup>1)</sup>、山本 桃子<sup>1)</sup>、大槻 祐大<sup>1)</sup>、谷口 源太郎<sup>1)</sup>、  
岩野 知世<sup>2)</sup>、宇都宮 尚典<sup>2)</sup>、内田 涼太<sup>2)</sup>、阿部 大樹<sup>2)</sup>、沖 翔太郎<sup>2)</sup>、鈴木 信之<sup>2)</sup>、  
赤澤 陽一<sup>2)</sup>、竹田 努<sup>2)</sup>、上山 浩也<sup>2)</sup>、上田 久美子<sup>2)</sup>、北條 麻理子<sup>2)</sup>、永原 章仁<sup>2)</sup>

1) 順天堂東京江東高齢者医療センター 消化器内科 (東京都)

2) 順天堂大学医学部 消化器内科 (東京都)

人参養栄湯は気血両虚に古くから用いられている漢方薬である。われわれは、当院を受診している食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養栄湯の有用性検討を行っているが、中でも人参養栄湯の投与を完遂できた16例を解析対象に、体重増加群・体重減少群およびCFS改善群・CFS悪化群で層別解析したところ、体重増加群では栄養指標が改善し、CFS改善群では栄養指標、日常生活関連動作や抑うつ気分が改善した。さらに、CFS改善群では抑うつ気分や便秘症状との関連も認めており、人参養栄湯は脳腸相関を介したメカニズムの関与も示唆される興味深い結果が得られた。

**Keywords** 低栄養、CFS (Chalder Fatigue Scale)、体重減少、人参養栄湯、脳腸相関

## はじめに

本邦は世界で有数の長寿国であり、100歳以上の人口も8万人を超えている。人生100年時代を迎えるなか、高齢者の寝たきり・要介護対策は喫緊の課題であり、フレイル(虚弱)対策が重要となってきた。フレイルではしばしば体重減少・低栄養を認めることにより、様々な合併症を引き起こし、疾患の治癒率・死亡率・入院期間・身体機能に悪影響を及ぼす<sup>1-5)</sup>。低栄養が引き起こす免疫機能の低下は感染症の誘因にもなり、高齢者の生命予後を左右する<sup>6)</sup>との報告があり、重要な症候である。また、適切な栄養ケアにより栄養状態を改善することは、回復期リハビリテーションのアウトカム改善につながる<sup>7)</sup>。

人参養栄湯は12種の生薬から構成され、気血両虚の状態に古来より用いられてきた漢方薬<sup>8)</sup>であり、気血両虚は現代医学的なフレイルの病態と捉えることができる。人参養栄湯の構成生薬のうち、人参には抗疲労作用や抗うつ作用<sup>9)</sup>、陳皮にはグレリン分泌促進作用<sup>10)</sup>や抗不安作用<sup>11)</sup>、五味子にはPGC-1 $\alpha$ 発現上昇の報告<sup>12)</sup>などがあり、食欲不振や低栄養の改善に寄与すると考えられる。

これまでにわれわれは、食欲不振を有する低栄養患者を

対象とし、患者の栄養状態の改善に着目した報告を行っている<sup>13)</sup>。今回、体重と疲労感に着目して解析を追加し、消化器症状や精神症状との関連について考察を行ったので報告する。

## 対象と方法

先の研究<sup>13)</sup>は、2022年3月から同年12月までに順天堂東京江東高齢者医療センター消化器内科に通院中の食欲不振を有する低栄養患者20例を対象としたものである。対象患者にはクラシエ人参養栄湯エキス細粒(KB-108)を1日7.5g(分2)、食前または食間に12週間投与した。評価項目として、CONUTスコア、SNAQ、Geriatric Nutritional Risk index(GNRI)、血清アルブミン値(Alb)、プレアルブミン値、体重、BMI、出雲スケール、EAT-10、Chalder Fatigue Scale(CFS)、基本チェックリスト(KCL)、Modified Constipation Scoring System(mCSS)を用いて、治療前と12週後に評価を行っている。対象患者20例のうち完遂症例は16例、有害事象による中止は4例であった。

今回、薬剤投与を完遂できた16例を新たな対象とし

表 患者背景

解析対象集団の例数		16
年齢(歳)		83.2±4.4
性別	男性	4(25.0%)
	女性	12(75.0%)
身長(m)		1.5±0.1
体重(kg)		45.1±9.3
BMI(kg/m <sup>2</sup> )		19.8±2.6
体重増加群		n=10
体重減少群		n=6
CFS改善群		n=12
CFS悪化群		n=4
白血球数(10 <sup>9</sup> /L)		5.4±1.1
赤血球数(10 <sup>12</sup> /L)		3.9±0.5
血小板数(10 <sup>9</sup> /L)		206.1±39.2
リンパ球数(/μL)		1007.5±239.0
AST(U/L)		24.0±8.1
ALT(U/L)		18.6±10.5
γ-GTP(U/L)		25.6±16.0
TP(g/dL)		6.8±0.4
血清アルブミン(g/dL)		3.9±0.2
総コレステロール(mg/dL)		189.5±33.0
HDLコレステロール(mg/dL)		65.3±15.0
LDLコレステロール(mg/dL)		102.6±27.2
トリグリセリド(mg/dL)		110.5±39.0
空腹時血糖(mg/dL)		138.9±47.2
HbA1c(%)		6.2±0.9
CRP(mg/L)		0.2±0.3
プレアルブミン値(mg/dL)		23.3±3.4
SNAQ		13.7±1.5
CFS	身体的項目	11.5±4.2
	精神的項目	7.9±3.3
	合計	19.4±7.2
出雲スケール	胸やけ	3.0±2.9
	胃の痛み	1.8±1.9
	胃もたれ	3.4±3.6
	便秘	3.9±3.4
	下痢	2.8±2.3
	合計	14.8±11.9
KCL	日常生活関連動作	1.3±1.4
	運動器の機能	1.9±1.5
	低栄養状態	0.6±0.6
	口腔機能	1.4±1.0
	閉じこもり	0.7±0.6
	認知機能	0.8±0.7
	抑うつ気分	2.1±1.6
	合計	8.8±4.8
EAT-10		5.3±7.8
mCSS		3.7±2.9
CONUT		2.1±1.1
GNRI		95.9±5.9

(表)、①人參養榮湯を投与して体重が増加した群(体重増加群)と減少した群(体重減少群)、および②人參養榮湯を投与してCFSが改善した群(CFS改善群)とCFSが悪化した群(CFS悪化群)における層別解析を実施した。介入前後の比較においては、Wilcoxon符号付順位検定で行い、有意水準は両側5%とした。また、層別解析での背景因子の検討はStudent's t-testを用いた。

## 結果

先の研究<sup>13)</sup>では、CONUTスコア、SNAQ、GNRI、Alb、プレアルブミン値、体重、BMI、出雲スケール、EAT-10、KCL、mCSSにおいて統計学的有意差は認めず、栄養状態の改善は確認できなかったが、今回の検討でCFSにおいては、投与前19.38±7.23に比べて、投与後17.25±7.36と改善を認めた(n=16、p=0.049)(図1)。CFS改善群、悪化群は、各々12例、4例であった。また、体重増加群と減少群は各々10例、6例であった。

### (1) 体重増加群と体重減少群について

<体重増加群・体重減少群における背景因子の検討>

今回の検討において、体重増加群40.98±6.28(n=10)では、体重減少群51.98±8.76(n=6)と比べて、投与前の体重が少なかった(p=0.016)(図2)。

図1 人參養榮湯投与によるCFSの変化

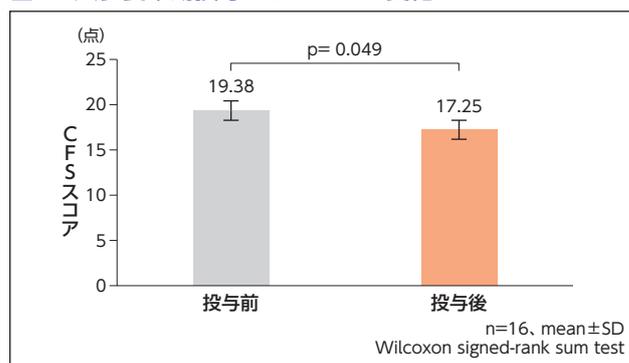
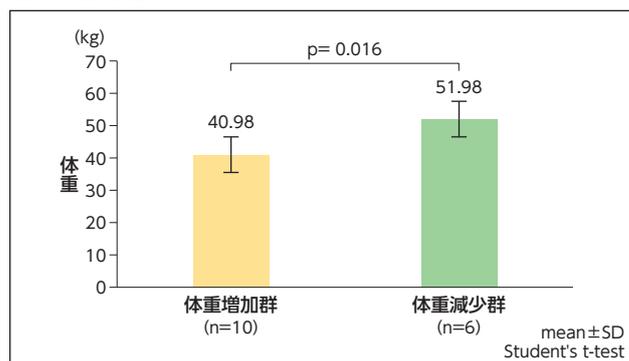


図2 投与前の体重

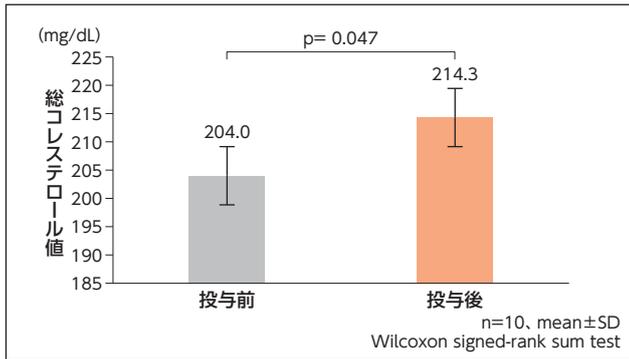


なお、BMIにおいては体重増加群 $18.84 \pm 2.59$ では、体重減少群 $21.32 \pm 1.25$ と比べて、低値の傾向を認めた( $p=0.059$ )。

#### <体重増加群における層別解析>

総コレステロール値においては、投与前 $204.00 \pm 30.87$ mg/dLに比べて、投与後 $214.3 \pm 34.58$ mg/dLの方が高値であった( $n=10$ ,  $p=0.047$ ) (図3)。

図3 体重増加群における総コレステロール値の変化



## (2) CFS改善群とCFS悪化群について

### <CFS改善群・CFS悪化群における背景因子の検討>

KCL(抑うつ気分)において、CFS改善群 $2.58 \pm 1.62$ ( $n=12$ )では、CFS悪化群 $0.75 \pm 0.96$ ( $n=4$ )と比べて点数が高かった( $p=0.023$ ) (図4)。

出雲スケール(便秘)において、CFS改善群 $4.75 \pm 3.57$

図4 投与前のKCL(抑うつ気分)

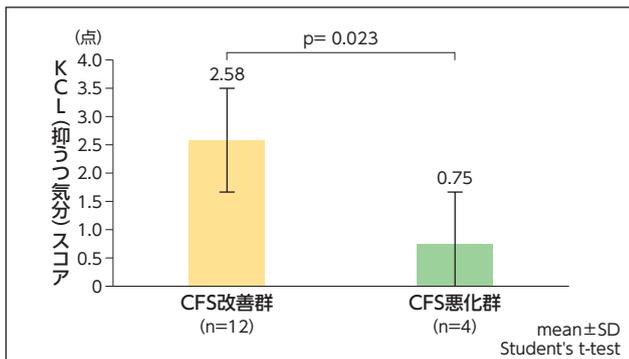
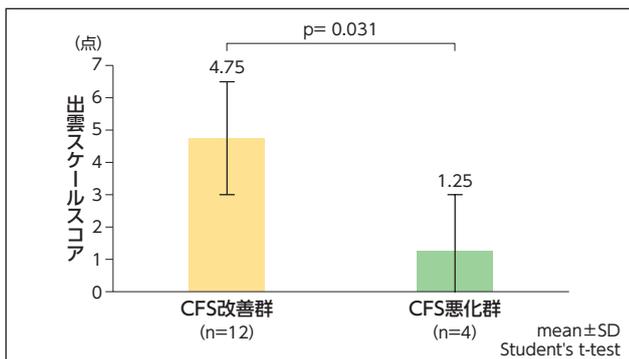


図5 投与前の出雲スケール(便秘)



( $n=12$ )では、CFS悪化群 $1.25 \pm 1.89$ ( $n=4$ )と比べて点数が高かった( $p=0.031$ ) (図5)。

### <CFS改善群における層別解析>

総コレステロールにおいては、投与前 $190.80 \pm 30.80$ mg/dLに比べて、投与後 $201.10 \pm 32.88$ mg/dLの方が高値であった( $n=12$ ,  $p=0.013$ ) (図6)。

KCL(合計)においては、投与前 $10.00 \pm 4.81$ に比べて、投与後 $7.92 \pm 4.25$ と改善傾向を認めた( $n=12$ ,  $p=0.060$ ) (図7)。

KCL(日常生活関連動作)においては、投与前 $1.73 \pm 1.55$ に比べて、投与後 $1.09 \pm 1.41$ と低下した( $n=12$ ,  $p=0.043$ ) (図8)。

KCL(抑うつ気分)においては、投与前 $2.58 \pm 1.55$ に比べて、投与後 $1.67 \pm 1.60$ と低下した( $n=12$ ,  $p=0.030$ )

図6 CFS改善群における総コレステロール値の変化

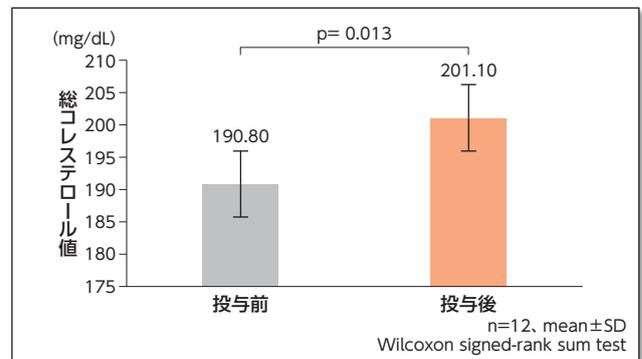


図7 CFS改善群におけるKCL(合計)の変化

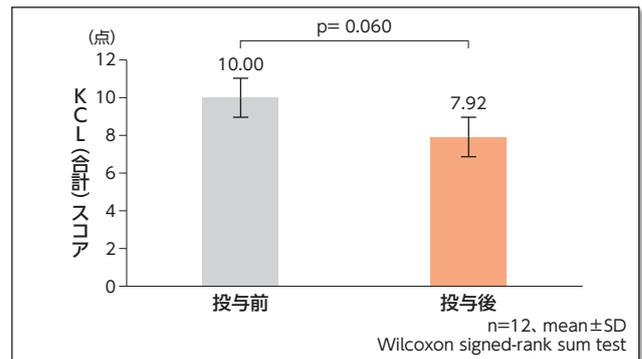
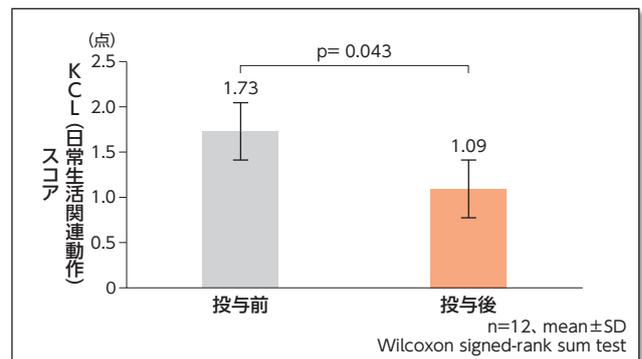


図8 CFS改善群におけるKCL(日常生活関連動作)の変化



(図9)。

SNAQにおいては、投与前 $13.42 \pm 1.55$ に比べて、投与後 $14.17 \pm 1.46$ では改善傾向を認めた( $n=12$ ,  $p=0.068$ ) (図10)。

mCSSにおいては、投与前 $4.5 \pm 2.81$ に比べて、投与後では $3.67 \pm 3.22$ と改善傾向を認めた( $n=12$ ,  $p=0.090$ ) (図11)。

## 安全性

今回の解析対象16例における有害事象は認められなかった。

図9 CFS改善群におけるKCL(抑うつ気分)の変化

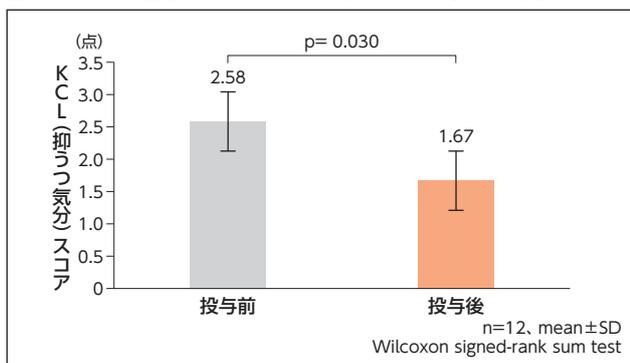


図10 CFS改善群におけるSNAQの変化

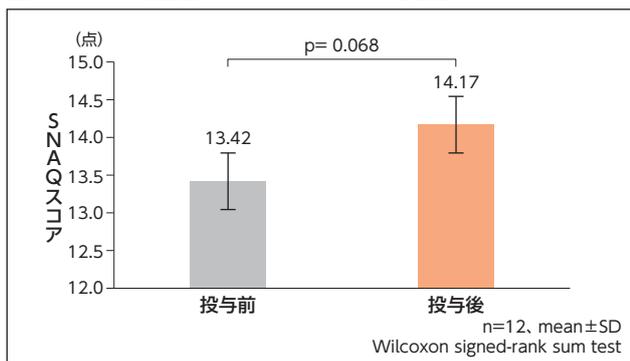
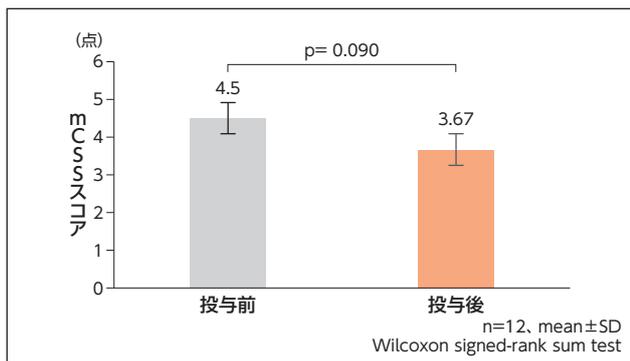


図11 CFS改善群におけるmCSSの変化



## 考察

本研究では、体重増加群と体重減少群およびCFS改善群とCFS悪化群における層別解析を実施したところ、人參養榮湯投与による体重増加群では体重減少群と比べて、投与前の体重が少なく、さらにCFS(疲労感)改善群では、抑うつ気分や便秘症状と関連することを明らかにした。またCFS全体(16例)は治療前後で有意な改善がみられた。人參養榮湯の食欲不振や疲労感の改善はシェーグレン症候群患者でも報告<sup>14)</sup>されており、マウスを用いた検討で骨格筋エネルギー代謝改善作用<sup>15)</sup>も知られている。また人參養榮湯の構成生薬の一つである人參には、抗疲労効果や抗うつ作用<sup>9)</sup>があり、今回の結果は高齢者の疲労感改善に有効であることを裏づけるものであった。

体重増加/減少群における背景因子の検討で体重増加群では体重減少群と比べて、投与前の体重が少なかったことは、低体重である「気血兩虚」を呈する患者へ人參養榮湯を投与すると、より体重増加への効果が期待できる可能性を示唆している。人參養榮湯投与による体重増加群では、総コレステロール値が上昇し、栄養指標が増加していた。

またCFS改善群では、CFS悪化群に比べて、抑うつ気分や便秘症状が高値であった。意欲が低下した「気虚」、胃腸の働きが虚弱化した「ガットフレイル」と考えられる患者に投与すると、疲労感の改善が得られる可能性がある。人參養榮湯投与によるCFS改善群では、総コレステロール値が上昇し、日常生活関連動作や抑うつ気分が改善し、食欲や便秘症状が改善傾向を認め、脳腸相関との影響により、疲労感の改善が得られた可能性も考えられた。本研究のlimitationとしては、少数例の検討であること、単施設の非盲検非対照前後比較試験で探索的研究であること、生活習慣・食習慣等を聴取していないことなどがある。

今回、体重増加群やCFSの改善群における層別解析の検討では、栄養指標・日常生活関連動作・抑うつ気分・食欲・便秘症状等との関連が認められた。人參養榮湯は構成生薬である遠志の精神賦活作用などの作用機序を介して、精神症状へ直接アプローチすることは既に知られている<sup>16)</sup>。しかし、今回の結果から人參養榮湯投与により便秘症状や食欲や抑うつ気分がCFS改善と関連する「脳腸相関」の可能性についても窺い知ることができたことは、非常に興味深い点と考えられた。今後、詳細なメカニズムについてもさらなる検討が期待される。

## 結 語

低栄養を呈する患者に人参養栄湯を投与したところ、疲労感の改善が認められた。また気血両虚と考えられる低体重の患者では、体重増加が見られた。人参養栄湯投与によるCFS改善群では、CFS悪化群と比べて抑うつ気分や便秘症状の点数が高かった。また、人参養栄湯投与により、体重増加群では栄養指標が改善し、CFS改善群では栄養指標や日常生活関連動作や抑うつ気分が改善し、食欲や便秘症状の改善傾向を認めており、「脳腸相関」を介したメカニズムの関与も示唆された。

## 【参考文献】

- 1) Incalzi RA, Gemma A, Capparella O et al.: Energy intake and in-hospital starvation. A clinically relevant relationship. *Arch Intern Med* 156: 425-429, 1996
- 2) 前田憲男, 吉岡 毅, 甄 立学 ほか: 高齢者の食欲不振. *医学と薬学* 71: 831-840, 2014
- 3) Antonelli Incalzi R, Landi F, Cipriani L et al.: Nutritional assessment : a primary component of multidimensional geriatric assessment in the acute care setting. *J Am Geriatr Soc* 44: 166-174, 1996
- 4) Landi F, Zuccala G, Gambassi G, et al.: Body mass index and mortality among older people living in the community. *J Am Geriatr Soc* 47: 1072-1076, 1999
- 5) Cederholm T, Jagren C, Helstrom K.: Outcome of protein-energy malnutrition in elderly medical patients. *Am J Med* 98: 67-74, 1995
- 6) Gavazzi G, Krause K-H.: Ageing and infection. *Lancet Infect Dis*: 659-666, 2002
- 7) 吉田貞夫: 回復期リハビリテーション病棟に入院する高齢者の栄養状態とアウトカム. *静脈経腸栄養* 28: 1051-1056, 2013
- 8) Uto NS, Amitani H, Atobe Y et al.: Herbal medicine Ninjin'yoeito in the treatment of sarcopenia and frailty. *Front Nutr* 5: 126, 2018
- 9) 藤田日奈, 村田健太: 人参の抗うつ作用および疲労に対する効果. *phil漢方* 65: 24-25, 2017
- 10) Takeda H, Sadakane C, Hattori T et al.: Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism. *Gastroenterology* 134: 2004-2013, 2008
- 11) Ito A, Shin N, Tsuchida T et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpi (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. *Molecules*. 18: 10014-10023, 2013
- 12) Kim Y, Yoo S, Chae C et al.: Omija Fruit Extract Improves Endurance and Energy Metabolism by Upregulating PGC-1  $\alpha$  Expression in the Skeletal Muscle of Exercised Rats. *Journal of Medicinal Food* 17: 28-35, 2014
- 13) 浅岡大介 ほか: 食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養栄湯の有用性の検討. *医学と薬学* 80: 1177-1187, 2023
- 14) 片山一朗、ほか: 皮膚症状を有するシェーグレン症候群患者における人参養栄湯の皮膚疾患特異的QOL改善効果の検討. *西日本皮膚科* 70: 516-521, 2008
- 15) Miyamoto A, Asai K, Kadotani H et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor  $\gamma$  Coactivator-1  $\alpha$  Expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 27: 3063-3077, 2020
- 16) Ki Young Shin.: BT-11 is effective for enhancing cognitive functions in the elderly humans *Neurosci Lett* 465: 157-159, 2009