

老化と漢方

～補剤・人參養栄湯でフレイル脱却を目指す～



医療法人向坂医院 院長 向坂 直哉 先生

2016年5月14日に開催された「クラシエ大阪漢方セミナー」では、「老化と漢方～補剤・人參養栄湯でフレイル脱却を目指す～」と題して、医療法人向坂医院 院長 向坂 直哉 先生にご講演いただいた。超高齢化社会の大きな課題である「介護」に密接に関連しているフレイルの治療手段の一つである人參養栄湯の効果、さらには多くの報告から考えられる人參養栄湯の可能性が紹介されたご講演を紹介する。

はじめに -フレイルと介護-

要介護認定者数は経年的に増加の一途を辿っている。統計調査によると、平成25年の要介護認定者数は564万人であり、介護保険制度の施行時(平成12年)に比べ約2.59倍となっている。しかも、その背景には「要支援」、「要介護1」の急激な増加がある。健康寿命と平均寿命の差を要介護期間と考え、この期間をいかに短縮するかが喫緊の課題となっている(図1)。

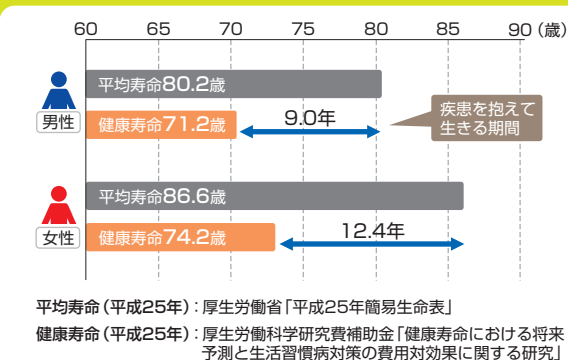
高齢化が急速に進行する状況下、栄養不足に伴う体力や認知機能などが低下する「虚弱」が要介護者増加の大きな要因と考えられることから、厚生労働省は虚弱への対策の重要性を提言するにいたっている。

フレイルとは -フレイルの概念-

健康寿命を延ばすキーワードとして注目されているのが「フレイル」である。

日本老年医学会は2014年にフレイルを、「(加齢に伴い)

図1 健康寿命をいかに延ばすかが課題

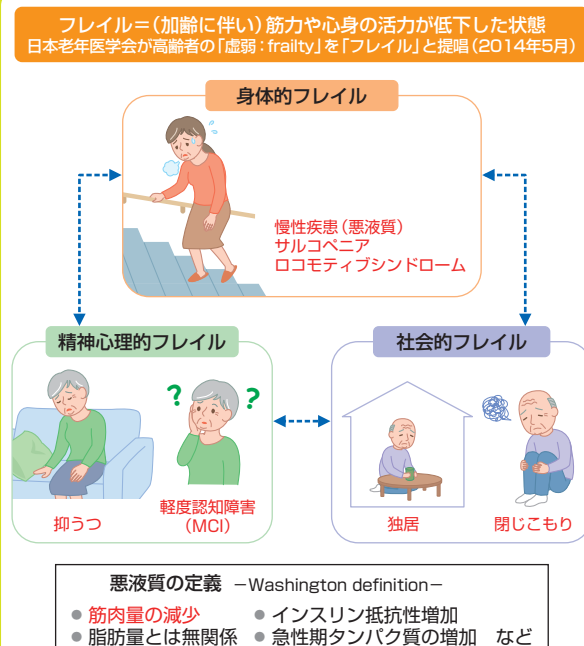


筋力や心身の活力が低下した状態」と提言した。すなわち、フレイルは健康な状態と要介護状態の間に位置し、通常の生活を送ることはできるものの侵襲に対する感受性が高く、些細なことがきっかけとなって要介護状態に陥ってしまう状態であり、介護保険制度における「要支援」、「要介護1-2」に相当すると考えられる。

フレイルは、「身体的フレイル」、「精神心理的フレイル」、「社会的フレイル」に分けられる(図2)。

身体的フレイルは、慢性疾患や加齢に伴う悪液質をきたす状態、サルコペニアやロコモティブシンドロームなどが該当する。悪液質については2006年に米国ワシントンで

図2 「フレイル」の概念



向坂 直哉 先生 ご提供

行われたコンセンサス会議において、脂肪量の減少の有無にかかわらず筋肉量の減少がその中心となる病態と定義され(Washington definition)、さらにインスリン抵抗性や急性期タンパク質の増加などの周辺環境にも言及している。筋肉量の減少をサルコペニアやフレイルの概念の一部と考えると、フレイルの極まった状態が悪液質といえる。

身体的フレイルは、低栄養リスクと関連している。低栄養リスク(身体機能・栄養状態・血液検査・筋肉量)とフレイルとの関連を検討した報告によると、フレイル群は健常群やプレフレイル群(フレイルの前段階)に比して低栄養リスクの頻度が有意に高いことが報告されており¹⁾、低栄養はフレイルの中核的病態と考えられる。さらに、摂取不足が虚弱に関連する栄養素として、タンパク質、ビタミンD、抗酸化ビタミン(ビタミンC・E)、葉酸などが指摘されている²⁾。

フレイルを考えると、身体的フレイルが注目されがちだが、精神心理的フレイルや社会的フレイルも活動性の低下などから身体的フレイルと密接に関連しており、これらにも配慮した多面的な介入が必要である。精神心理的フレイルは、抑うつやMCI(軽度認知障害)・認知症の状態、社会的フレイルは独居や閉じこもりなどの社会的な問題が該当する。

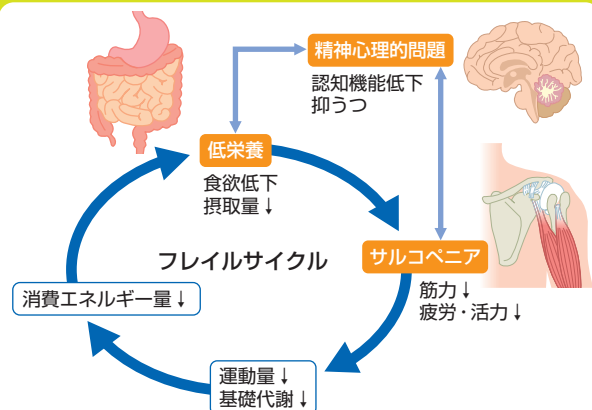
フレイルの評価法に定見はないが、われわれが比較的利用しやすいものにCHS indexとSOF indexがある(図3)。CHS indexは5項目中3項目以上が、またSOF indexでは3項目中2項目以上が該当すれば、「フレイルの疑い」とされている。

図3 フレイルチェック

フレイルの評価法 CHS index ¹⁾	フレイルの評価法 SOF index ²⁾
① 筋力の低下(握力) ② 活動量の低下(不活発) ③ 歩行速度の低下 ④ 疲労感 ⑤ 体重減少	① 体重減少 ② 起立能力の低下 ③ 活力の低下
3つ以上該当する項目があれば「フレイル」の疑い	2つ以上該当する項目があれば「フレイル」の疑い

1) Freid et al.: the Cardiovascular Health Study (CHS) index. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 262-266, 2006
2) Ensrud et al.: The Study of Osteoporotic Fracture (SOF) index. Arch Intern Med 168: 382-389, 2008

図4 フレイルの主な症状



参考: 山田 陽介 ほか: 京府医大誌 121 (10): 535-547, 2012

フレイルを予防する手段、特に身体的フレイルへの介入としては、①栄養療法とセットの定期的な運動、②慢性疾患のコントロール、③感染症などの予防、が挙げられる。しかし、このような予防対策を講じないと、「フレイルサイクル」に陥ってしまう(図4)。若年者であれば、フレイルサイクルから比較的容易に脱却できるが、フレイル状態の高齢者は、さらに精神心理的フレイルや社会的フレイルも加わることで、フレイルサイクルからの脱却がより困難となることから、早期かつ総合的に治療する手段が必要となる。まさに漢方薬の出番である。

補剤によるフレイルへの介入

フレイルは漢方医学における「未病」に近い状態と考えることができる。未病は、疾患に罹患する前の段階で、患者は症状を有していても検査データでは評価されない状態である。その際に用いる漢方薬群が補剤である。

補剤は、低下した消化吸收機能や免疫能を賦活させ、生体防御機能を回復し、低下した身体機能の改善を図る一連の漢方薬群であり、その代表的な処方として人參養榮湯、補中益気湯、六君子湯、加味帰脾湯などがある。中でも人參養榮湯は、高齢者にみられやすい気虚と血虚を改善する気血双補の効能を有している。

そこで、人參養榮湯の種々の報告に基づき、フレイル対策、特に身体的フレイル、精神心理的フレイルにおける人參養榮湯の可能性に注目した。

身体的フレイルと人參養榮湯

● 人參養榮湯の構成生薬と薬理

人參養榮湯は図5に示す12生薬で構成された処方である。人參・白朮・茯苓・甘草は気虚を、地黄・芍薬・当帰は血虚を改善する生薬である。さらに、鎮静・催眠作用を有する遠志が配合されることで、人參養榮湯は身体的フレイルだけでなく、精神心理的フレイルに対する効果も期待できる。

図5 人參養榮湯の構成生薬と効能

黄耆	汗腺の機能を改善して、止汗に働く	
人參	全身の機能を高め代謝を促進し、 消化吸收を高め、元気をつけ 疲労感を除き抵抗力を増す	エネルギー不足を改善 気虚の改善
白朮		
茯苓		
甘草		
地黄	全身を栄養・滋潤する	血分不足を改善 血虚の改善
芍薬		
当帰		
桂枝	血管拡張により内臓や末梢の循環を高めて体を温める — 鎮静・催眠作用 鎮咳・去痰作用	
遠志		
陳皮		
五味子		

人參養榮湯は体の機能を高め、血分を補います

向坂 直哉 先生 ご提供

陳皮は有効成分のヘプタメトキシフラボンが、成長ホルモンの分泌と摂食亢進に作用する胃由来のペプチドホルモンであるグレリンの分泌を促進する作用を有することが報告されており³⁾、栄養状態の改善や骨格筋量の低下を抑制することが期待される。

また、シスプラチンの腹腔内投与により胃排出能を低下させたラットに対する六君子湯の各構成生薬の胃排出能に及ぼす影響を検討した報告によると、白朮・人參・茯苓・陳皮が有意に胃排出率を回復していた(図6)⁴⁾。これらの生薬は人參養榮湯にも配合されることから、人參養榮湯は胃排出能を促進し、食欲不振を改善することが期待できる。

● 人參養榮湯は栄養状態の改善に有効か

低栄養状態に対する人參養榮湯の推定される機序を図7に示す。

低栄養状態は食欲不振や貧血をきたすが、白朮・人參・茯苓・陳皮は胃排出能を改善することにより、食欲不振の改善につながる。白朮は、5-HT₃受容体拮抗薬と同様の作用を有することが推察されている⁴⁾。陳皮は先に述べたように、グレリン分泌促進作用によって摂食を亢進させる。

さらに人參養榮湯は、骨髓造血系細胞の増加作用を有していることが報告されており⁵⁾、貧血を改善することで低栄養状態の改善に寄与すると期待される。

● 人參養榮湯は造血促進(赤血球数・血小板数の増加)に有効か

人參養榮湯の造血促進作用については、造血系の上流、すなわちCFU-S(多能性造血幹細胞)増加作用とBFU-E(前期赤芽球系前駆細胞)コロニー形成促進作用を有すること

が確認されている。また、造血系の末梢においては、GM-CSF(顆粒球単球コロニー刺激因子)の誘導作用やIL-6の産生促進作用が明らかにされている。これらの作用について、注目すべき報告を紹介する。

白血球減少マウスの骨髓CFU-S数に及ぼす効果⁶⁾

シクロフォスファミド投与マウスの骨髓CFU-S数に及ぼす人參養榮湯の効果を検討したところ、人參養榮湯群は対照群に比してCFU-S数が有意に増加しており、さらに5-フルオロウラシル投与マウスによる同様の検討では、対照群だけでなくG-CSF群に比して人參養榮湯群はよりCFU-S数を増加させたと報告されている。この結果から、人參養榮湯は造血幹細胞の増加を促進することが明らかにされた(図8)。

放射線照射マウスの骨髓BFU-E、末梢血小板数に及ぼす効果⁶⁾

放射線照射マウスの骨髓BFU-Eおよび血小板に及ぼす人參養榮湯の効果を検討したところ、人參養榮湯群ではG-CSF群に比してBFU-Eは有意に増加し、さらに血小板数を早期に増加させたことが報告されている。この結果から、人參養榮湯は強力かつ早期に、低下した赤血球数や血小板数の回復を促進することが示唆された(図9)。

鉄欠乏性貧血に対する効果⁷⁾

子宮筋腫、子宮内膜ポリープなどによる過多月経・不正性器出血に起因する鉄欠乏性貧血(Hb $\leq$ 9.0g/dL)の女性患者39例に対する人參養榮湯の効果を検討した報告では、鉄剤の単独投与群に比して人參養榮湯併用群で赤血球数、ヘマトクリット値、ヘモグロビン値が有意に上昇したとされている(図10)。しかも、鉄剤の単独投与の場合は通常、効果発現に2~3ヵ月を要するが、本検討では投与後4週間後と、より早期に効果発現がみられていた。

ソラフェニブ投与進行肝細胞がんに対する併用効果⁸⁾

ソラフェニブ投与進行肝細胞がん患者に対して、人參養榮湯を12週間併用投与した報告では、ソラフェニブの投与で比較的発症率の高い肝障害に対し、人參養榮湯の併用によりAST、ALTに改善傾向がみられ、さらに低下した血小板数の増加傾向が示された。この結果から、抗がん剤治療の副作用に対し、人參養榮湯を併用することで副作用

図6 六君子湯の構成生薬の胃排出能に及ぼす影響

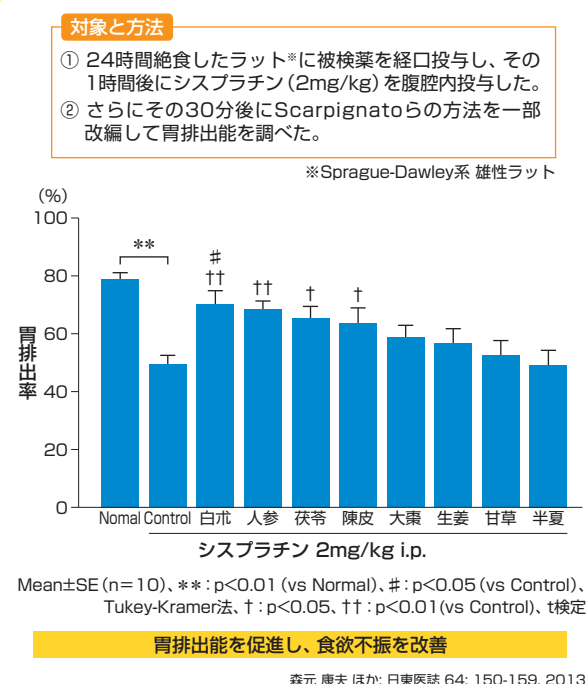
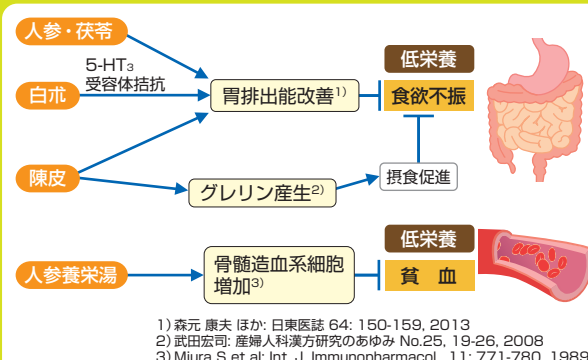


図7 低栄養に対する人參養榮湯(構成生薬)の推定機序



の除去あるいは緩和の可能性が示唆された。

貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する効果⁹⁾

貧血傾向のある骨粗鬆症患者39例に対する人參養榮湯の効果を検討した報告によると、通常の骨粗鬆症治療に人參養榮湯を併用したところ、骨密度(Σ GS/D)の低下はみられず、赤血球数は対照群に比して有意に増加した^{*}。

● 人參養榮湯は筋萎縮へ作用するか

身体的フレイルを考える上で、筋萎縮にも注目する必要がある。加齢に伴い、細胞内では低酸素状態によりATPが枯渇し、一方で異常ミトコンドリアが蓄積してミトコンドリアの新生が抑制され、骨格筋萎縮や体力低下をきたす。その結果、転倒や骨折、感染症の罹患などにより、フレイルから容易に要介護に陥りやすくなると考えられる。

人參養榮湯は動物実験において好中球の増殖を促進す

ることが明らかにされており¹⁰⁾、好中球は貪食作用を有していることから、筋肉内で発生した異常ミトコンドリアの除去にも作用を発揮することが期待できる。

また、人參の含有成分であるRg3が、糖や脂肪の燃焼を強力に行う作用を有するAMP活性化プロテインキナーゼ(AMPK)の活性化を用量依存的に促進するとの報告もあることから¹¹⁾、人參はミトコンドリア新生を促進することが推測される。

これらのことより人參養榮湯は、筋萎縮・体力低下の予防および抑制に寄与する可能性が期待できる(図11: 次頁参照)。

● 人參養榮湯は血流改善に有効か

人參・地黄・芍薬・当歸・桂皮・五味子は血流改善効果が期待できる生薬として知られており、それぞれの薬理作用も明らかにされている¹²⁾。

人參養榮湯は、レイノー症状を伴う強皮症患者を対象とした臨床試験において、寒冷刺激後の末梢血流量の回復時間を短縮し、血漿粘度を低下させることが期待できると報告されている¹³⁾。

さらに、末梢循環障害に対する人參養榮湯の効果をシェーグレン症候群患者(58歳、女性)に冷水負荷試験で検討した報告では、人參養榮湯の1ヵ月間の服用によって、冷水負荷前から手指の体表温が高かっただけでなく、冷水負荷後の回復も早かった(図12: 次頁参照)。

冷え症の女性患者50例に対する人參養榮湯(4~12週間投与)の効果を検討した報告によると、有用率は86%であ

図8 白血球減少マウスの骨髓CFU-S数に及ぼす人參養榮湯の効果

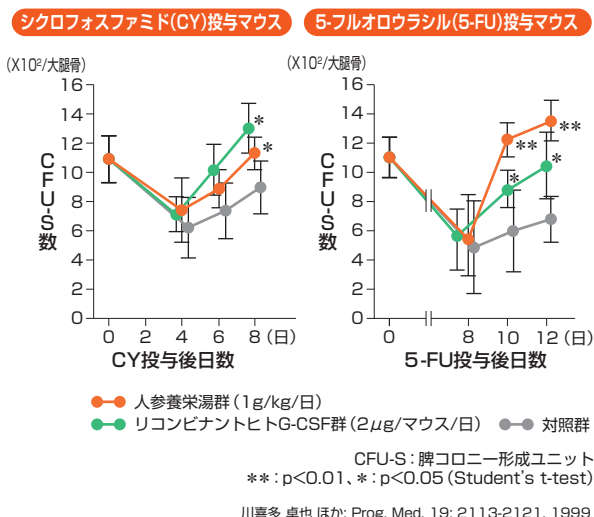


図9 放射線照射マウスの骨髓BFU-E、末梢血血小板数に及ぼす人參養榮湯の効果

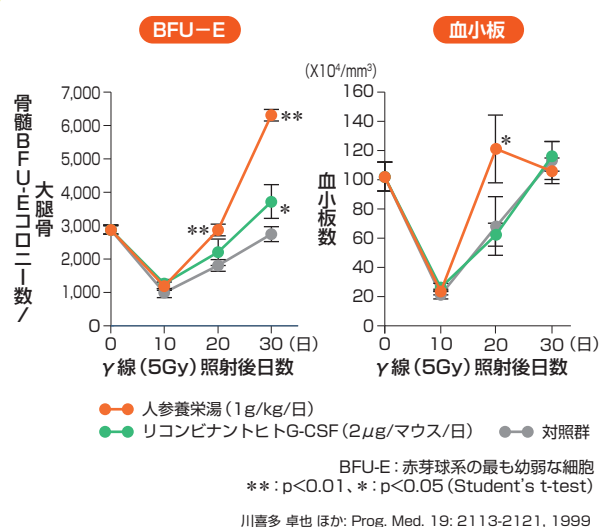


図10 鉄欠乏性貧血に対する人參養榮湯の効果

対象

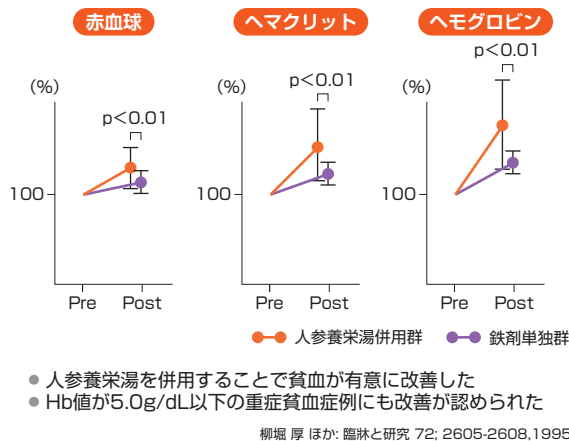
子宮筋腫、子宮内膜ポリープなどによる過多月経および不正性器出血に起因する鉄欠乏性貧血でHbが9.0g/dL以下の患者39例

方法

- 鉄剤(クエン酸第一鉄)+人參養榮湯(5.0g/日)併用群(21例)
- 鉄剤(クエン酸第一鉄)単独投与群(18例)

上記2群に分け、4週間後の赤血球一般検査値(開始時を100%としたときの変化率%)を評価

結果



※詳細は、本誌p.22~23「漢方臨床レポート 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人參養榮湯の有用性の検討」をご参照ください。

図11 筋萎縮・体力低下に対する人參養栄湯（構成生薬）の推定機序

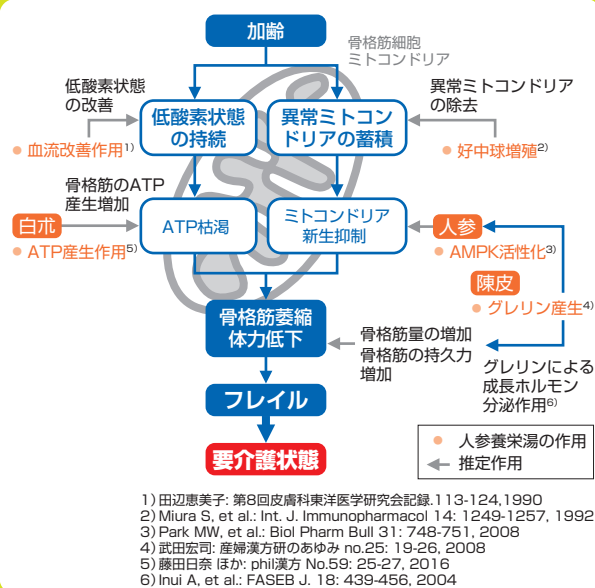


図12 末梢循環障害に対する人參養栄湯の効果

シェーグレン症候群患者におけるサーモグラフィ所見 (58歳、女性)
 右手冷水負荷試験による温度変化 ※サーモグラフィは左右が逆



2年半前よりシェーグレン症候群と診断されレイノー現象を訴えていたが、人參養栄湯服用後は冷水負荷前から手指の体表温は高く、負荷後の温度回復も早かった。

藤波 睦代 ほか: Prog. Med. 64: 670-674, 1997

り、四肢の冷感の有意な改善に加え、しびれ感、疲労倦怠感も投与前に比して有意に改善した¹⁴⁾。

以上の結果から、人參養栄湯は血流改善に対して有効であることが示された。

● 人參養栄湯の免疫賦活化作用¹⁵⁾

慢性疲労症候群患者35例に対し、人參養栄湯を1ヵ月間単独投与したところ、26例(74%)が有効であった。また

細胞性免疫機能の低下症例18例中、14例(77%)においてNK活性などの免疫機能改善が認められた。

紹介した基礎・臨床試験成績の結果から、人參養栄湯は身体的フレイルにおける低栄養と筋萎縮に対して有用であると考えられる。

精神心理的フレイルと人參養栄湯

精神心理的フレイルに対する人參養栄湯の効果についても、人參養栄湯の効果が期待される。

人參養栄湯の構成生薬の一つである遠志は、抗認知症作用¹⁶⁾、催眠作用¹⁷⁾、抗うつ作用¹⁸⁾、抗炎症作用¹⁹⁾を有しており、人參養栄湯はうつ傾向や精神的に衰弱している患者に適応すると考えている。

陳皮の薬理作用も明らかにされつつあり、先に述べたグレリン分泌促進作用のほかに、抗不安作用²⁰⁾、アミロイドβの神経毒性抑制作用²¹⁾、ミエリン(髄鞘)の再生促進作用²²⁾が明らかにされている。また白朮について、嗅球の摘出により学習障害を起こしたマウスに白朮エキスを投与したところ、海馬中のATP量は、嗅球の非摘出マウスと同等のレベルに復したと報告されている²³⁾。すなわち、陳皮によるミエリン再生作用に加え、白朮によるATP産生回復効果により、脳神経細胞内で神経伝達を促進することが予測され、その結果として認知機能の改善につながることが期待できる(図13)。

臨床においても、アルツハイマー病(AD)に対する効果が確認されている²⁴⁾。AD患者に対しドネペジル塩酸塩を単独投与し効果が不十分だった23例に人參養栄湯を併用したところ、ADAS-J cog.とNPI抑うつスコアはともにドネペジル塩酸塩単独投与群に比して有意に改善した(図14)。しかも、人參養栄湯が比較的早期から効果を発現したことは特筆すべきことである。

これらの結果から人參養栄湯は、精神心理的なフレイルに対しても有効である可能性が示唆されている。

まとめ

漢方薬はフレイルからの脱却を目指すための有益な治療手段であり、特に人參養栄湯はフレイルを多面的に治療できる処方であると考えている。さらに、虚弱傾向の強い場合は八味地黄丸などの補腎剤も有効であり、患者の状態によっては、人參養栄湯と八味地黄丸を副作用に注意しながら併用することも効果的である。

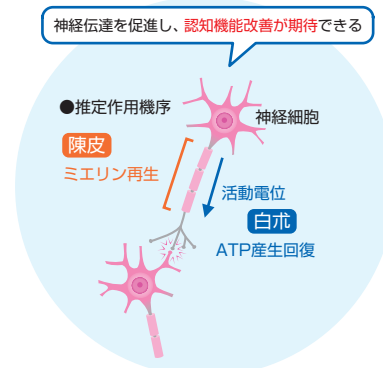
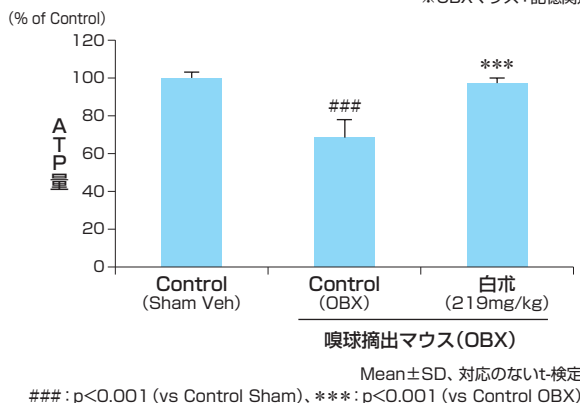
フレイルの病態や診断、治療法は確立されていないが、東洋医学における「未病」の概念を取り入れ、フレイルに積極的に介入していただければ幸いである。

図13 嗅球摘出マウスの海馬中のATP量に対する白朮の影響

方法

① 嗅球摘出 (OBX) マウス*に白朮エキス (219mg/kg) を経口投与 ② 投与2週間後、脳の海馬全体におけるATP量を測定

※OBXマウス：記憶関連分子CaMKとCREB活性が海馬で低下する結果、学習記憶障害を起こす



藤田 日奈 ほか: phil漢方 No.59: 25-27, 2016

図14 AD患者の認知機能・うつ症状に対する人參養栄湯の効果

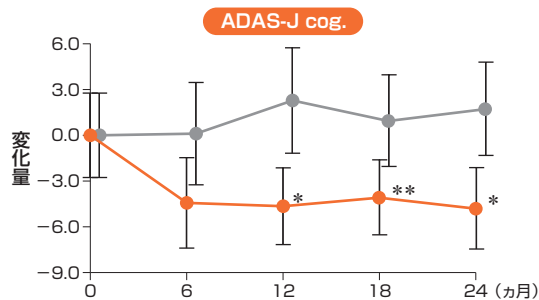
方法

国立神経障害・脳卒中研究所/アルツハイマー病・関連障害協会の診断基準に基づいて、軽度～中等度のprobable ADと診断されたもののうち、ドネペジル単独では効果不十分で、MMSEが15～23点の軽症から中等症のAD患者23例を対象とし、プロスペクティブオープンラベル非ランダム化比較試験を行った。

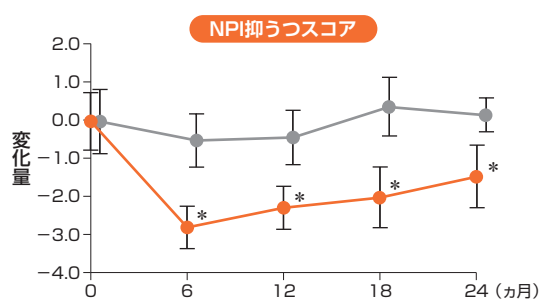
調査薬剤 (24ヵ月間服用)

人參養栄湯併用群: ドネペジル 5mg/日
+ クラシエ人參養栄湯 7.5g/日
ドネペジル単独群: ドネペジル 5mg/日

結果



● ドネペジル単独群に比べ、人參養栄湯併用群でADAS-J cog. のスコアが低く、2年間、認知機能が維持されていた



● NPIの抑うつスコアがドネペジル単独群に比べ、人參養栄湯併用群で有意な改善が認められた

● 人參養栄湯併用群 ● ドネペジル単独群

人參養栄湯併用群 vs. ドネペジル単独群, *: p<0.01, **: p=0.04, マンホイットニーのU検定

工藤 千秋 ほか: 新薬と臨床 64:1072-1083, 2015

【参考文献】

- 佐竹昭行 ほか: 外来通院高齢者の虚弱と栄養状態. 日静脈・経腸栄養研究会誌 29: 402, 2014
- Bartali B, et al.: Low Nutrient Intake Is an Essential Component of Frailty in Older Persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 61: 589-593, 2006
- 武田宏司: 六君子湯は5-HT2受容体拮抗作用によりアシルグリセリン分泌を増加させ、シスプラチンによる食欲不振を改善する. 産婦漢方研のあゆみ No.25: 19-26, 2008
- 森元康夫 ほか: シスプラチンによるラット胃排出低下作用に対する六君子湯の作用. 日東医誌 64: 150-159, 2013
- 黒田裕行 ほか: 人參養栄湯が著効した骨髄異型性症候群 -人參養栄湯による造血効果の基礎的検討を含めて-. 市立千歳市民病院医誌 No.1: 9-13, 2005
- 川喜多卓也 ほか: 人參養栄湯の免疫薬理作用とその臨床応用. Prog. Med. 19: 2113-2121, 1999
- 柳堀 厚 ほか: 鉄欠乏性貧血に対する人參養栄湯の効果. 臨床と研究 72: 2605-2608, 1995
- 海堀昌樹 ほか: ソラフェニブ投与進行肝細胞癌患者に対する人參養栄湯の併用効果の検討. 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 林 天明: 貧血傾向を有する骨粗鬆症患者に対する人參養栄湯の有効性の検討. 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003
- Miura S, et al.: PROTECTIVE EFFECT OF REN-SHEN-YANG-RONG-TANG (NINJIN-YOUEI-TO) IN MICE WITH DRUG-INDUCED LEUKOPENIA AGAINST PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION. Int. J. Immunopharmac. 14: 1249-1257, 1992
- Park M W, et al.: 20(S)-Ginsenoside Rg3 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Activates AMPK. Bio J Pharm Bull 31: 748-751, 2008
- 第十六改正日本薬局方
- 田辺恵美子: レイノー症状に対するツムラ人參養栄湯の有効性. 第8回皮膚科東洋医学研究会記録: 113-124, 1990
- 伊藤 誠 ほか: 「冷え症」に対する人參養栄湯の臨床効果. 基礎と臨床 27: 3311-3316, 1993
- 小川良一 ほか: Chronic fatigue syndrome 患者における人參養栄湯の臨床効果について. 和漢医薬会誌 8: 414-415, 1991
- 孫 秀蘭: スコボラミン誘発性記憶障害に対する遺志の効果. 日本生薬学会年会講演要旨集 54: 189, 2007
- Ito A, et al.: Anti-stress effects of 3,4,5-trimethoxycinnamic acid, an active constituent of roots of *Polygala tenuifolia* (onji) Biol Pharm Bull 27: 1317-1319, 2004
- Yuan H, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from *polygala tenuifolia* willd. J. Pharm. Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 増田佳奈 ほか: 遺志中の一酸化窒素産生抑制成分に関する研究. 日本生薬学会年会要旨集 133: 29AmA-248, 2013
- Ito A, et al.: Antianxiety-Like Effects of Chimpin (Dried Citrus Peels) in the Elevated Open-Platform Test. Molecules 18: 10014-10023, 2013
- 渡辺晋平 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 -神経保護作用を中心に-. phil漢方 No.41: 28-29, 2013
- Sato N, et al.: Administration of Chimpin, a Component of the Herbal Medicine Ninjin-Yohei-To, Reverses Age-induced Demyelination. eCAM: 1-9, 2010
- 藤田日奈 ほか: 白朮の海馬ATP量に対する効果. phil漢方 No.59: 25-27, 2016
- 工藤千秋: アルツハイマー病における漢方薬人參養栄湯の作用機序 -「Aβオリゴマー仮説」から「ミエリン仮説」へ-. 新薬と臨床 64: 1072-1083, 2015