



薬理作用から見えてきた フレイルに対する漢方治療の可能性 —健康長寿に向け“最強の補剤”の臨床応用—

熊本赤十字病院
総合内科・総合診療科
副部長
加島 雅之 先生

鹿児島大学大学院
医歯学総合研究科 社会・行動医学講座
心身内科学分野 教授
乾 明夫 先生

世界一の長寿国となったわが国において、健康寿命は平均寿命よりも男性で約9年、女性で約13年短く、この期間が要介護状態にあることから、健康な高齢者と要介護状態の間に位置する“フレイル”の対策はこれからの医療において大きな課題である。一方、多成分系を特徴とする漢方薬のフレイルに対する有用性が期待されている。そこで今回は、フレイル研究の第一人者でもある鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 心身内科学分野 教授の乾明夫先生をお招きし、フレイルに対する漢方治療の可能性をテーマに、熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長の加島雅之先生とご対談いただいた。

I フレイルとは —フレイルとサルコペニア—

加島 急速な高齢化に伴い、これからの高齢者医療においてフレイルへの対策は大きな課題であると思います。そこで、乾明夫先生とフレイルの漢方治療の可能性について考えたいと思います。

乾 世界各国に先駆けて超高齢社会に突入したわが国では、高齢者が心身ともに健康に活動することが求められます。そのためには現在問題となっている平均寿命と健康寿命との差を埋めるための医療が必要であり、フレイルが注目されるようになりました。

フレイルはその前提にサルコペニアがあります。サルコペニアは骨格筋萎縮のことで、サルコペニアに食欲不振や体脂肪量の減少をきたすのが悪液質で、進行がんや心不全、COPDなどの慢性消耗性疾患に合併して認められる栄

養不良の終末像です。骨格筋は日々合成と分解が行われていますが、そのバランスが崩れることによってサルコペニアを生じます。

そしてフレイルは、お元気な高齢者と要介護状態の間に位置する病態と捉えることができます。Friedらは、体重減少、疲労感、活動度の減少、身体機能の減弱(歩行速度の低下)、筋力の低下(握力の低下)のうちの3項目以上が該当した場合をフレイルと定義しました¹⁾。また国際悪液質学会では、6ヵ月で5%の体重減少、疲労、レジスタンス運動・有酸素運動の低下、5つ以上の疾患の集簇、のうちの3項目以上を満たすものをフレイルと定義します²⁾。このようにフレイルは、比較的軽い病態から疾患が集簇した重い病態までが含まれており、またサルコペニアを含むフレイルと悪液質を含むフレイルが存在しています(図1：次頁参照)。フレイルの有症率は加齢に伴って増加し、80歳以上の有症率は30%を超えると報告されています³⁾。



加島 雅之 先生

2002年 宮崎医科大学(現 宮崎大学医学部) 卒業
同 年 熊本大学医学部 総合診療部 入局
2004年 沖縄県立中部病院 総合内科 国内留学
2005年より現職
2006年 亀田総合病院 感染症科 国内留学

基礎疾患とフレイル — 漢方治療の考え方 —

乾 フレイルの特徴は、栄養過多と栄養障害のいずれにも認められる、つまり「肥満」と「痩せ」の両方にみられる病態です。栄養過多の場合は、体重・脂肪量の増加は活動量の低下を招き、それが筋肉量の減少からさらなる活動量の低下を招くという悪循環に陥ります。たとえば、高齢の糖尿病患者さんは糖尿病でない方よりも、生活機能障害の発生日リスクが明らかに高いことが確認されています⁴⁾。一方、栄養障害の場合は筋肉量の減少に加え骨密度の低下が転倒骨折や活動量の低下を招きます。活動量の低下は抑うつや認知機能の低下を招き、さらに活動量が低下することでフレイルを悪化させます。

このように、多彩な症状や疾患を有する“心身のシンドローム”であるフレイルにおいては、悪循環を食い止める治療が必要となります。私はフレイルの治療において、疾患や病態ごとにエビデンスを当てはめるといった西洋医学的な治療ではなく、多成分系が特徴の漢方薬を積極的に臨床応用することが必要であると考えています(図2)。

加島 フレイルの概念を明快にご説明いただきましたが、漢方治療の必要性についてはおっしゃるとおりだと思います。漢方医学的にフレイルは「腎虚」の概念に近いという印象があります。

図1 フレイルとサルコペニア・悪液質の相互関係

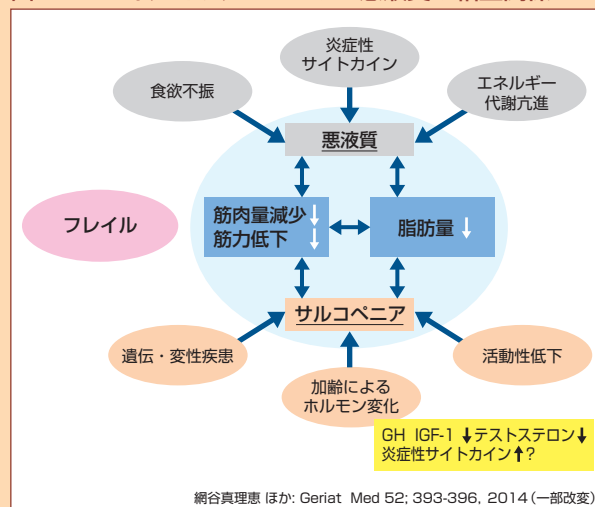
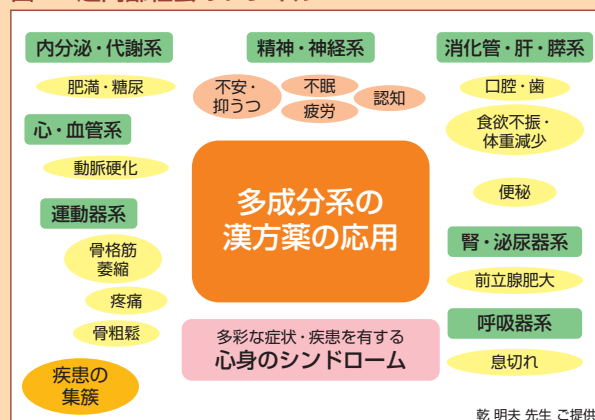


図2 超高齢社会のフレイル



乾 このような多彩な疾患が集簇した状態をカバーするのは補剤や補腎剤だと思います。ただ補腎剤は、たとえば痛みを伴うような場合に附子が配合された八味地黄丸などが用いられると思いますが、フレイルは長い経過をたどる病態なので、むしろ補剤が良い適応になると思います。補剤の代表的な処方には補中益気湯、人參養榮湯、十全大補湯がありますが、私は地黄や遠志、五味子、陳皮などが配合されている人參養榮湯に注目しています。

加島 老年期の消耗が強いときには気・血を補う十全大補湯や人參養榮湯が良い適応ですが、高齢者の心肺機能の低下など臓器障害も念頭に置くと、人參養榮湯が適していると思います。

人參養榮湯の多彩な効果 — 臨床報告から —

加島 では、人參養榮湯のフレイルへの可能性について、臨床面から考えたいと思います。

乾 人參養榮湯の臨床試験成績は非常に多く報告されています。たとえば、がん治療における臨床応用例は多いですが、多発性骨髄腫にMP療法（メルファラン＋プレドニゾン）を施行中の患者さんの全身倦怠感および免疫グロブリン濃度の改善や（図3）⁵⁾、ソラフェニブ投与中の切除不能進行肝細胞がん患者さんにおける血小板数減少と肝機能障害の改善などの報告があります⁶⁾。人參養榮湯は効能・効果に貧血があり、肝硬変患者さんの血小板数、肝合成能の指標であるヘパラスチン時間を改善したとの報告⁷⁾、エリスロポエチン投与中の血液透析患者さんのヘマトクリット値を改善したとの報告があります⁸⁾。後者の報告では、人參養榮湯がエリスロポエチン濃度に影響を及ぼさなかったことから、人參養榮湯の造血幹細胞への直接的な作用が示唆されています。また、人參養榮湯は骨粗鬆症患者さんの貧血傾向の改善だけでなく、骨密度を改善したとの報告もあります⁹⁾。

高齢者において感染症は非常に大きな問題となりますが、高齢者の人工関節置換術後の感染防御にも人參養榮湯は有用であることが報告されています（図4）¹⁰⁾。その他にも、糖尿病神経障害患者さんの皮膚温の上昇と冷感やしびれ感等の症状を有意に改善し、他覚所見として振動覚も有意に改善したとの報告もありますが、この報告では人參



乾 明夫 先生

1978年 神戸大学医学部 卒業
同 年 神戸大学医学部附属病院医員（研修医）に任用
2000年 神戸大学医学部助教授に任用
2001年 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子医学講座
消化器代謝病学分野（旧第二内科）助教授
2004年 神戸大学病院 糖尿病代謝内科診療科長に任用
2009年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科
健康科学専攻長に任用
2012年 鹿児島大学病院 漢方診療センター長に任用、
現在に至る

図3 人參養榮湯は多発性骨髄腫のメルファランの治療効果を増強し全身倦怠感を軽減する

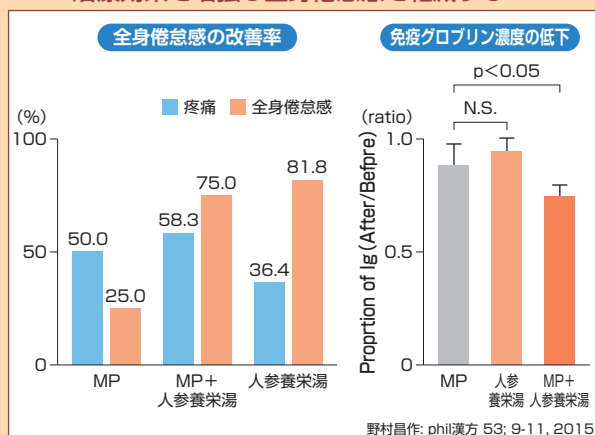


図4 人參養榮湯は人工関節置換術後の感染防御に有用

	人參養榮湯群	コントロール群	検定
遅発性感染(例)	0	1	
抗菌薬使用期間(日)	7.33(7~14)	8.34(7~21)	p<0.05
解熱までの期間(日)	4.29(2~9)	5.44(1~14)	p<0.05
CRP (mg/dL)			
術後1週目	4.25(0.3~10.2)	4.34(0.5~13.8)	p=0.93
術後2週目	1.03(0.3~3.1)	2.22(0.3~13.7)	p=0.23

熊木昇二: Prog Med 23; 2993-2996, 2003

養榮湯の服用による血糖値の悪化はありません¹¹⁾。

中枢神経系に及ぼす作用も注目されており、ドネペジル塩酸塩投与下にアルツハイマー病(AD)の記憶・判断などの認知機能や抑うつを改善することが報告されています¹²⁾。高齢者への抗うつ薬の投与に際し、SSRIやSNRIは食欲低下をきたすことや、三環系抗うつ薬は筋弛緩作用があることを考慮しても、人參養榮湯を臨床的に用いる意義があると思います。この他にも人參養榮湯には嗅覚障害の改善¹³⁾、シェーグレン症候群患者さんの全身状態および皮膚症状の改善¹⁴⁾、男性不妊に対する有用性¹⁵⁾などの報告もあります。

このように人參養榮湯は、一剤でフレイルの多彩な病態に対応できる可能性があると思っています。



人參養榮湯の多彩な効果 — 薬理試験成績から —

加島 人參養榮湯の多彩な作用をまとめていただきましたが、基礎の面でも多くの報告がありますね。

乾 私たちは、人參養榮湯は大腸がんモデルにおいて低下した摂食量を増加させ、生命予後を明らかに改善すること

を確認しています。その作用機序の一つとしてグレリンが注目されています。グレリンは食欲亢進やGH・IGF-1の分泌亢進等の多彩な作用を有し、フレイルに対して直接的に作用するペプチドですが、われわれは人參養榮湯の食欲亢進作用がグレリンを介している可能性を示唆する研究結果を集積しつつあります。さらに人參の主成分であるギンセノシドには抗疲労作用¹⁶⁾や抑うつ作用¹⁷⁾を有すると報告もあります。

加島 漢方薬の特徴の一つに、同様の効能を有する生薬と組むと、お互いの効果がより発揮されるということがあります。ですから、抗精神作用をもたらす生薬と組むと、人參はより強い抗精神作用を発揮します。疲労・倦怠に伴う抑うつに対しては、漢方薬にしかない独特の抗うつ効果が期待できます。

乾 まさにそれが、多成分系薬剤の特徴でもあると思います。人參養榮湯は、人參、地黄、芍薬、当歸、陳皮、黄耆、桂皮、白朮、甘草、五味子、茯苓、遠志の12生薬で構成されています。そこで、各生薬およびその主成分の薬理作用について、整理してみたいと思います。

人參(ギンセノシド)は、先ほどご紹介したように抗疲労作用¹⁶⁾や抑うつ作用¹⁷⁾のほか、老化促進モデルマウス(SAMP8)の認知機能の改善と、特に5ヵ月齢のSAMP8の老化徴候を改善することが報告されています¹⁸⁾。またギンセノシドは、ADや血管性認知症ラットの記憶や片麻痺スコアを改善することが報告されていますが^{19, 20)}、この機序については、障害を受けた神経の修復や再生による機能の回復が推測されます。ギンセノシドはapoE欠損マウスの動脈硬化の改善や²¹⁾、ギンセノシドの代謝産物であるプロトパナキサトリオールがインスリン抵抗性を改善することなどの報告もあります²²⁾。先ほど、人參養榮湯は摂食量を増やして全身状態を改善する作用を有すると

ご紹介しましたが、ギンセノシドがインスリン抵抗性を改善するということは、たとえ食欲を亢進させ摂食量を増やしても血糖値の上昇をカバーしている可能性があります。

陳皮(ヘスperiジン)は、アミロイドβの添加による神経細胞毒性試験において、用量依存的に神経突起の萎縮と細胞死が回復するというように、神経保護作用を有することが報告されています²³⁾。さらに、ADに対する効果が期待される報告として、老化に伴う脱ミエリン化に対してヘスperiジンはミエリン鞘の再形成を促進するとの報告があります²⁴⁾。また、陳皮には抗不安作用も確認されています²⁵⁾。

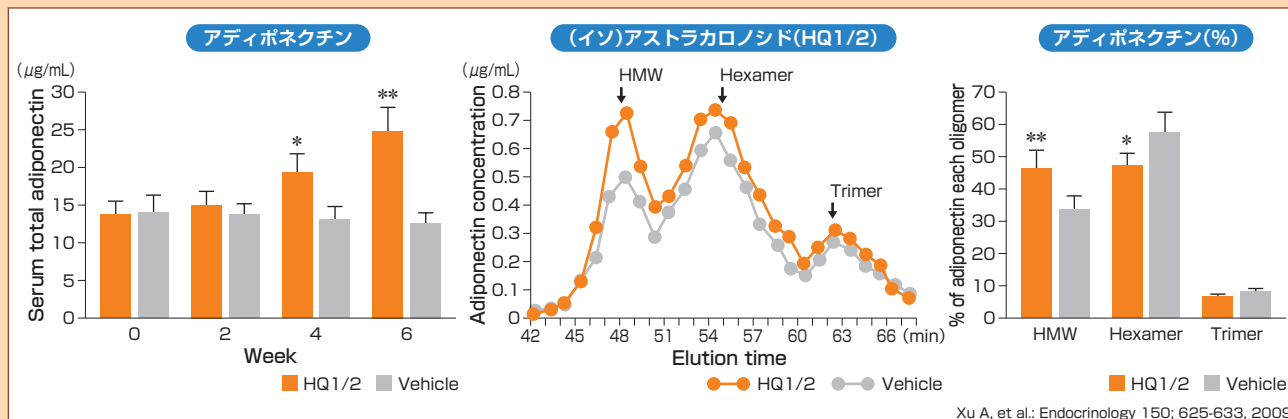
白朮(アトラクチレノリドⅢ)は、酸化ストレスでミトコンドリア機能が低下している状態において、ATP量を回復させて細胞生存率を有意に増加します²⁶⁾。同様に、情動異常を示す嗅球摘出マウスにおいて、うつ様症状の改善と海馬でのATP産生を増加させることで、ミトコンドリア機能を回復し、さらに認知機能を改善します²⁷⁾。

黄耆(アストラカロノシド)をインスリン抵抗性モデル(db/dbマウス)に投与するとアディポネクチンが増加し、特に活性の強い高分子系の増加が顕著です(図5)²⁸⁾。アディポネクチンは動脈硬化の抑制だけでなく、長寿に関わるホルモンとしても注目されていることから、黄耆が耐糖能の改善に加えて寿命の延長をきたす点は、人參養榮湯の作用として特筆すべきことと思います。

加島 われわれ漢方医家にとって、刺激的なお話ばかりです。たとえば、人參と黄耆の関係を考えると、われわれは人參が栄養を与えてエネルギーを補充し、黄耆はそれを動かすというような意味合いで用いますが、黄耆のアディポネクチンに対する作用のお話と非常に密接に関連していると思います。

乾 遠志(テヌイゲニン)は海馬神経幹細胞を増殖分化さ

図5 黄耆はアディポネクチンを増加させインスリン感受性を亢進させる



せることが確認されており、さらに遠志のエタノール抽出エキス (BT-11) の二重盲験試験の結果、BT-11群では4週間後と早期に記憶が改善しますし、8週間後には認知機能検査の改善効果が確認されています (図6)²⁹⁾。

加島 遠志は「精神を目覚めさせる」「意識の清明さを高める」ことを目的に用いることが多いので、抗精神作用を期待する処方において遠志は、神経系のネットワークの賦活化を図るために大変重要な生薬です。

乾 五味子 (シザンドリン) は、骨格筋代謝の重要因子であるPGC-1 α を介して疲労を改善し、運動能力を増大させることが報告されています。フレイルの病態では歩くことが重要ですから、その点でも注目すべきデータです³⁰⁾。

このように人參養榮湯は多彩な作用を有しており、しかも各生薬が相乗的・相加的に作用しています。そして人參養榮湯として、食欲亢進・認知機能改善・抗疲労・意欲向

上、抗うつ・抗不安、骨格筋強化と骨量増加というように超高齢社会におけるフレイルの全体を網羅し、それがアンチエイジングにつながることから、人參養榮湯はいわば『最強の補剤』であり、高齢者医療における基本処方だと思っています (図7)。



基礎疾患とフレイルの治療に 「最強の補剤」—なぜ人參養榮湯か?—

乾 人參養榮湯には高齢者における様々な愁訴に対する効果が期待できると思います。しかも、“こころ”の乱れは末梢に症状として現れますし、末梢に何らかの原因があっても“こころ”の症状が現れますから、そのような状態に対しては、多成分系の漢方薬を応用することの意義があると思います。

特に私は補剤に注目しており、中でも人參養榮湯の可能性に期待しています。ところで、人參養榮湯と似た処方に十全大補湯がありますが、人參養榮湯と十全大補湯をどのように使い分ければよいですか。

加島 補剤の代表的な処方には人參養榮湯の他に補中益気湯、十全大補湯があり、中でも十全大補湯と人參養榮湯はいずれも漢方医学的には気血双補で、地黄が配合されています。ただ、乾先生にご紹介いただいたように人參養榮湯にはより消化機能を高める陳皮や遠志が配合されていることや抗精神作用を有していることから、より心・肺への作用が期待されますが、十全大補湯は速やかに気血を補うために短

図6 遠志抽出液 (BT-11) は成人および高齢者の認知機能を改善する: 二重盲検法による検討

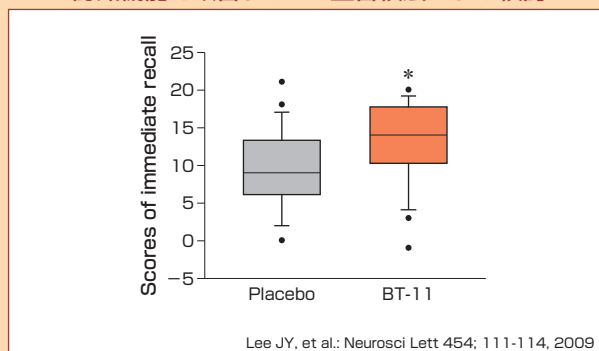
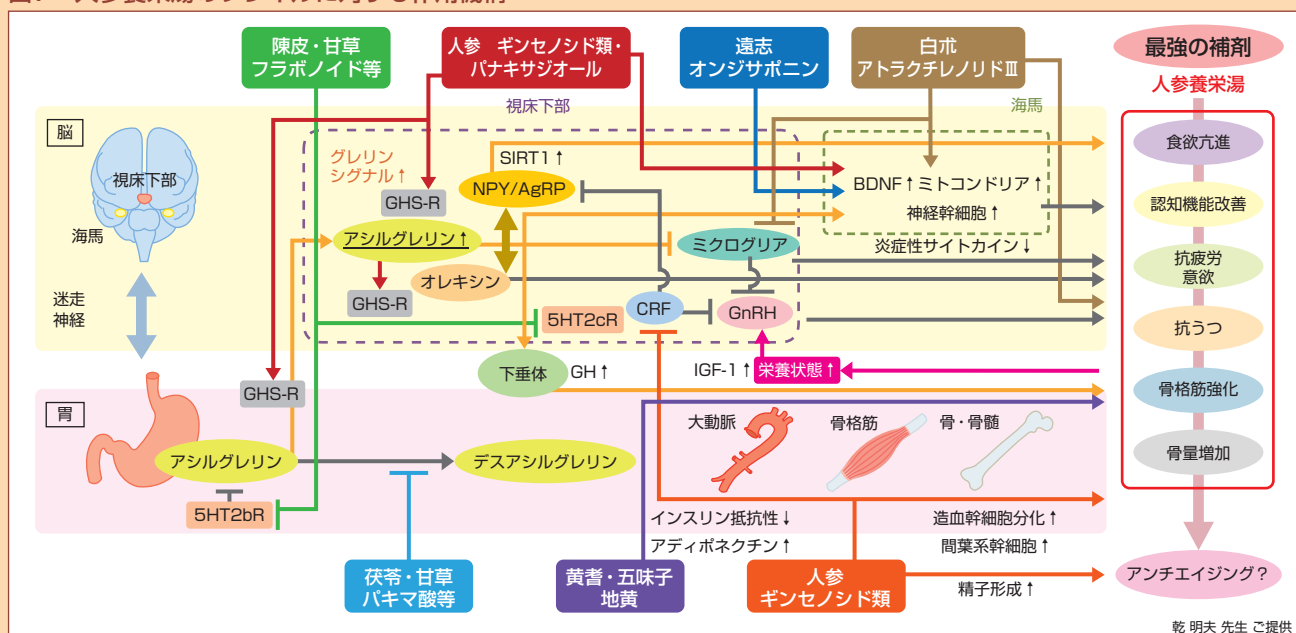


図7 人參養榮湯のフレイルに対する作用機構



期的に用います。さらに、人參養榮湯は老化や消耗に伴う呼吸器症状にも有効ですから、長期の服用に適した処方です。

虚弱性に伴う不安障害や睡眠障害に用いる処方に加味帰脾湯がありますが、人參養榮湯は加味帰脾湯に似た効果も期待できます。たとえば、COPDの患者さんは独特の不安症状を合併する方が多いのですが、そのような方に人參養榮湯を用いることで不安障害が改善されることも経験します。

乾 フレイルが長い経過をたどることを考えると、まだ元気な状態の頃からアンチエイジングを考慮して、人參養榮湯を早い段階から服用しても良いのではないかと思います。この点についてはどのようにお考えですか。

加島 古典的にアンチエイジングに対する漢方薬の使われ方を、中国の皇帝らの処方集で見ると、老年期に人參養榮湯のような処方を“薄く”、つまり低用量を飲み続けます。当時の中国では現在の医療用漢方エキス製剤の10倍量、最低でも4倍量の生薬を使っていたから、われわれが用いている医療用漢方エキス製剤は当時の中国のそれよりも低用量ということになります。伝統的に漢方では、明らかな症状の治療には高用量の短期間処方がセオリーですが、予防的に用いる際には低用量を長期間使用するのがコツといわれています。

その一例として清朝で最も長寿だった乾隆帝[※]は、人參養榮湯に近い気血双補の処方を日常的に服用しながら、日々の症状に応じて少しずつ処方を変えることで体調を維持していたようです。

乾 古代の知恵が結集されて、しかも長年にわたって経過観察されてきたわけですから、たとえ一部の上流階級の症例とはいえ参考になります。六君子湯のような消化器系の処方が同様の使われ方をされたという歴史はあります。

加島 六君子湯のような処方は胃腸障害の治療がメインなので、フレイルに対する効果はその二次的な結果として期待できると思いますが、フレイルに対する直接的な効果は期待できないと思います。ただ、痩せ衰えて消化吸収能力が低下している状態では地黄を受け付けられないことがありますので、六君子湯などで消化吸収能力を高めてから地黄が配合された処方を用います。

乾 現在、健康寿命を延長するさまざまな手段が検討されています。その中でも多くの成分が含まれ、多彩な作用を発揮する人參養榮湯には、フレイルに対する作用だけでなく、アンチエイジングとしての作用も期待できていると思います。

※ 乾隆帝：中国清朝の第6代皇帝、1711年生～1799年没と歴代の皇帝の中で最も長寿（89歳）であったとされる。



まとめ

乾 人參養榮湯の臨床面での作用、そして人參養榮湯を構成している12の生薬それぞれの薬理作用についてご紹介させていただきましたが、加島先生のお話をお伺いしていると、まさにそれらの作用は古典で裏付けられていることを強く認識できました。

加島 加齢に伴って、心身ともに衰えていくわけですが、種々の臓器の老化に人參養榮湯は多方面に有用な処方だということを、乾先生のお話を伺いしながら改めて認識いたしました。日常診療に携わる漢方医家の一人として、各生薬の臨床的な意義を考えながら診療していますが、乾先生からそれらの基礎的なデータを示していただき、まさに私たちが臨床で感じている内容が現代医学で説明される時代が到来したと実感しました。乾先生は人參養榮湯を「最強の補剤」と称されましたが、まさにこれからの高齢者医療の状況を大きく変える処方であると思います。

フレイルの概念とそれに対する人參養榮湯の可能性は、これからの高齢者医療の課題を解決する心強い味方であることが多くのエビデンスからも明らかにされ、さらに臨床応用されていくことは明るい未来を予見するものと思います。

本日はありがとうございました。

【参考文献】

- 1) Fried LP, et al.: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56: M146-156, 2001
- 2) Morley JE, et al.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
- 3) Shimada H, et al.: J Am Med Dir Assoc 14: 518-524, 2013
- 4) 井藤英喜: Diabetes Journal 6(141) Vol.43, No.4, 2015
- 5) 野村昌作: phil漢方 53: 9-11, 2015
- 6) 海堀昌樹 ほか: 医学と薬学 67: 445-447, 2012
- 7) 岩田 郁 ほか: 臨床と研究 72: 746-750, 1995
- 8) 竹村克己: 漢方と最新治療 9: 271-274, 2000
- 9) 林 天明: 漢方と最新治療 12: 363-366, 2003
- 10) 熊木昇二: Prog Med, 23: 2993-2996, 2003
- 11) 相磯嘉孝 ほか: 新薬と臨牀 56: 2028-2032, 2007
- 12) 工藤千秋 ほか: 新薬と臨牀 64: 1072-1083, 2015
- 13) 柳裕一郎 ほか: WE 10: 7-8, 2005
- 14) 片山一朗 ほか: 西日本皮膚科 70: 516-521, 2008
- 15) 五味淵秀人 ほか: 産科と婦人科 61: 1028-1030, 1994
- 16) 日本薬学会129年会 2009
- 17) 安達浩司 ほか: 補完代替医療学会 2008
- 18) Zhao H, et al.: Brain Res 1256: 111-122, 2009
- 19) Tohda C, et al.: Neuropsychopharmacology 29: 860-868, 2004
- 20) Guizhi Zhang, et al.: J Ethnopharmacol 2008.
- 21) Li J, et al.: Eur J Pharmacol 652: 104-110, 2011
- 22) Han KL, et al.: Biol Pharm Bull 29: 110-113, 2006
- 23) 渡部晋平 ほか: phil漢方 41: 28-29, 2013
- 24) Sato N, et al.: Evid Based Complement Alternat Med 617438, 2011
- 25) 伊東 彩 ほか: phil漢方 46: 26-28, 2014
- 26) 藤田日奈 ほか: phil漢方 59: 25-27, 2016
- 27) 福永浩司 ほか: phil漢方 60: 32-33, 2016
- 28) Xu A, et al.: Endocrinology 150(2): 625-633, 2009
- 29) Lee JY, et al.: Neurosci Lett 454: 111-114, 2009
- 30) Kim YJ: J Med Food 17: 28-35, 2014