フレイルと人参養栄湯

医療法人向坂医院（大阪府）　向坂 直哉

わが国は、世界でも類を見ない超高齢化社会を迎え、われわれ医療従事者がどのようにフレイルに介入していくかを考えるべき時期にきた。東洋医学における“未病”は“フレイル”と重なる部分が大きく、フレイルの病態は気血両虚を基礎として有していることが多い。本稿では代表的な気血双補剤である人参養栄湯がフレイルと考えられる2症例に有効であったため報告する。

Keywords　フレイル、人参養栄湯、筋力

フレイルとは

わが国は、世界でも類を見ない超高齢化社会を迎えている。人口減少時代へと向かう中、65歳以上の人口は増加し、高齢化率は2015年10月時点で26.7%に達した[1]。また、総務省によると2025年の高齢化率は約30%、2060年には約40%に達すると推計されている[1]。われわれは、このような社会状況をよく理解し、医療の対象や目的を最適化できるよう努力する義務がある。

医療は基本的に病人のために存在するが、最近では加齢に伴う諸症状や予防医学に関する相談が増加しているように思われる。これらは世界保健機関が1999年に掲げた「アクティブ・エイジング（活力ある高齢化）」という概念[2]の普及などが背景にあると考えられる。

平均寿命の延伸は医学の最大の成果であるが、同時に介護、認知症、独居老人など様々な課題を生みだした。そのような中、2016年4月厚生労働省は、2018年度からの「フレイル」対策の全国展開を発表した[3]。

フレイルは、1997年にCampbellによって“Frailty”として提唱され、その定義は「臨床的に障害をきたす閾値があると仮定すると、その閾値に近づき、あるいは超えて、予備能をもつ身体的機能が複数低下している状態」とされた[4]。日本では“虚弱”と訳されてきたが、多面性、可逆性、発音のしやすさに配慮し2014年5月日本老年医学会のステートメントにおいて“フレイル”として広く紹介された。高い健康水準を保ちつつアクティブ・エイジングを実現しようという考えである。かつての「メタボリックシンドローム」のように広く普及すれば社会的・経済的に有利に作用するであろう。そして、われわれ医療従事者がどのようにフレイルに介入していくかを考えるべき時期にきたといえる。

診断基準は複数存在するが、比較的よく用いられているのはFriedらが2006年に発表したCHS index[5]である。表のとおり5つの項目から構成され、3つ以上が該当すればフレイルと診断できる（**表**）。

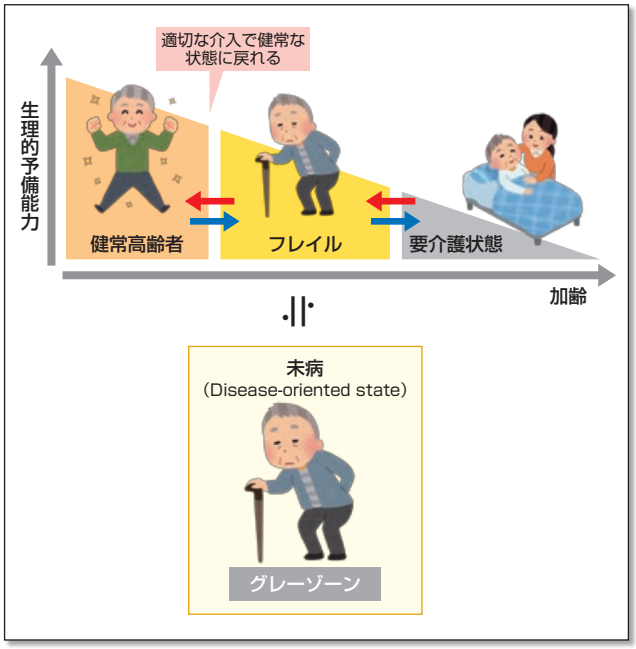
東洋医学における“未病”は“フレイル”と重なる部分が大きく（**図1**）、フレイルの病態を呈する患者は気血両虚を基礎として有していることが多い。代表的な気血双補剤である人参養栄湯がフレイルに有効であった症例を紹介する。

表　フレイルの評価法 CHS index[5]

① 筋力の低下（握力）	④ 疲労感
② 活動量の低下（不活発）	⑤ 体重減少
③ 歩行速度の低下	

3つ以上、該当する項目があれば「フレイル」と診断

図1　未病とフレイルの関係



症例 1

74歳、女性。当院へは高血圧症にて通院していたが、定期受診時に心窩部不快感の訴えがあった。プロトンポンプ阻害薬にて改善はなく、Hb 9.8g/dLと軽度の貧血を認めたため、上部消化管内視鏡検査を実施したところ早期胃がんと診断された。総合病院にて内視鏡的切除を行い経過は良好であった。術後6ヵ月を経過した頃、「しんどくて食欲が全然ない。外科の先生に相談したが加齢の影響かもしれないと言われた」と相談があった。

現症は、身長155.2cm、体重45.2kg(術前50.1kg)、体温35.9℃、血圧138/72mmHg、脈拍92/分-整。体格はやせ型、皮膚は乾燥ぎみ、冷え性で不眠傾向あり。舌診：厚白苔、瘀血(±)、水滞(+)。脈診：沈。腹診：腹力軟弱、小腹不仁(+)、圧痛なし。

外科主治医に再発や転移がないことを確認した後、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日を投与開始した。4週間後、「少し食欲が出てきた」。8週間後、「体重が1.5kg増えた。再発が怖くて毎日ふさぎ込んでいたが、友人の誘いでカラオケに行けた」。12週間後、「外科の血液検査にて総コレステロールと総タンパクが改善した」。その後、同方剤を継続したところ、体重は投与開始直前45.2kgであったが、1年後には49.7kgと増加がみられた。不安症状も改善し毎週デパートに出かけられるまでになった。

症例 2

84歳、女性。当院へは高血圧症、発作性心房細動、C型慢性肝炎などで通院している。79歳頃、整形外科にて腰部脊柱管狭窄症を指摘され手術を勧められるも拒否していた。その後、腰痛は徐々に悪化し、そのため運動量が低下し廃用性筋萎縮をきたしていた。

現症は、身長147.8cm、体重48.7kg、体温36.1℃、血圧148/81mmHg、脈拍70/分-整。握力：右10.1kg、左8.2kg、筋質点数11点((株)タニタ体組成計RD-903による測定)。皮膚乾燥あり。頭髪はやや少ない。舌診：薄白苔、瘀血(−)、水滞(±)、脈診：浮沈中間、腹診：腹力軟弱、心下振水音(+)、小腹不仁(±)、圧痛なし。

整形外科より処方されているリマプロスト アルファデクス、メコバラミンは継続したままクラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日を追加した。24週間後、「以前より元気がでてきた。長い時間歩けるようになった」という。また握力は右15.6kg、左14.7kg(**図2**)、筋質点数28点(**図3**)と改善がみられた。

考　察

症例2で測定した筋質点数とは(株)タニタによって開発された筋肉の質を評価できる方法である[6]。被験者がインピーダンス測定器に乗るだけで計測できることから侵襲性がなく、比較的簡便という特徴がある。筋肉とは筋線維や結合組織からなるが、同じ筋肉量であっても加齢に伴い筋線維が細くなり、数も少なくなってくる[7]。同社は筋力の衰えや、身体機能の低下は筋肉量だけでなく、その機能を含めた概念である筋肉の質も影響すると考え、加齢や運動習慣の有無により、筋肉の質が変化することを解明してきた[8]。また同社の測定方法により、60〜80歳代の高齢者において過去1年で転倒したことがある人は、統計的に筋質点数が低いということも報告されている[9]。

症例1は早期胃がん根治術後に長引く倦怠感や気分の落ち込みに対し人参養栄湯が有効であった症例である。食欲改善とともに減少していた体重も回復し、約1年間後にほぼ元通りの生活に戻れている。症例2は腰部脊柱管狭窄症による腰痛のため運動不足となりその後廃用性筋萎縮に至り通院以外の外出はかなり少なくなっていた。従来の処

図2　症例2の握力の推移

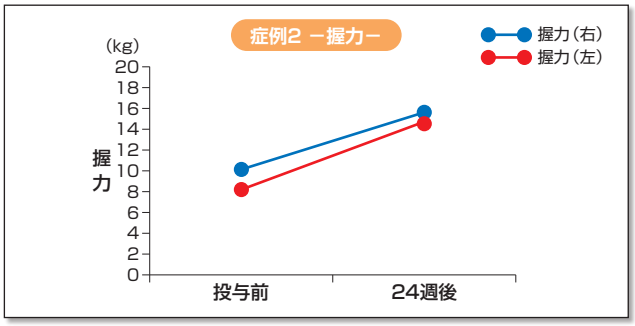
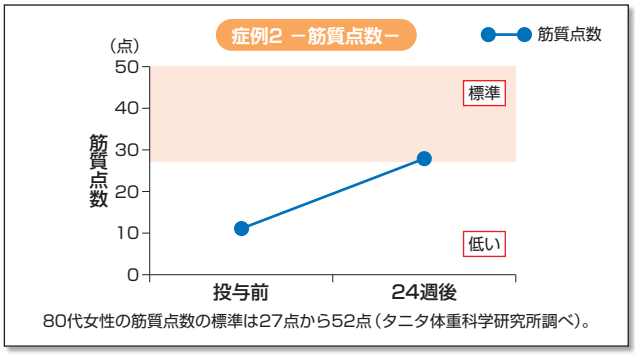


図3　症例2の筋質点数の推移



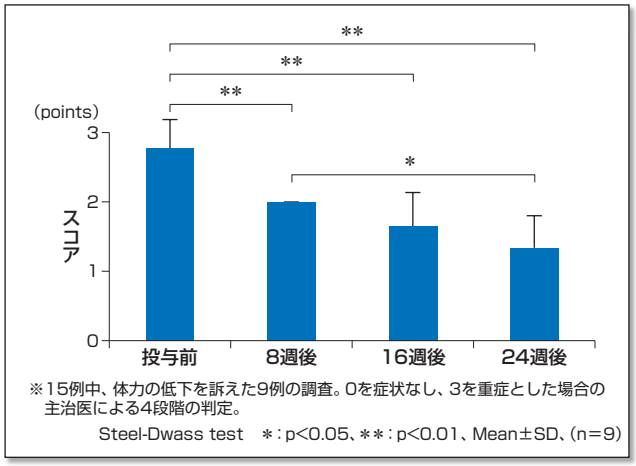
80代女性の筋質点数の標準は27点から52点(タニタ体重科学研究所調べ)。

方に人参養栄湯を追加したところ約6ヵ月で筋力と筋質点数の改善を認め、友人と外出する機会が増えた。いずれの症例も客観的指標が改善していることが特徴的である。また気分の改善がみられたことはアドヒアランスにおいて有利に働いたと考えられる。

この著効例の経験を元に、15症例を対象に人参養栄湯を6ヵ月間投与した症例の調査および解析を行っている。現在のところ体力の低下について有意な改善がみられ(**図4**)、一部の症例では、症例2のように筋質点数や握力の改善が認められている(data not shown)。人参養栄湯のフレイルに対する作用についてはまだ不明な点が多いが、推定される機序として筋肉のエネルギー産生効率の向上が考えられる。筋力のエネルギー産生効率を高めるためには、筋細胞内のAMPKが活性化しPGC-1αが誘導されることでミトコンドリアが活性化される必要があり[10]、このAMPKを活性化する因子の1つにグレリンが報告されている[11]。人参養栄湯の構成生薬である陳皮にはグレリン産生[12]、人参にはAMPK活性化[13]、五味子には骨格筋のPGC-1α発現誘導[14]が報告されていることから、この一連のカスケードをさらに活性化し筋肉のエネルギー産生効率を高めることが推定される(**図5**)。また、加齢に伴う筋萎縮によって筋細胞に異常ミトコンドリアが蓄積すること[15]が報告されており、これがエネルギー産生の低下に繋がると考えられる。人参養栄湯は好中球増殖作用[16]があるため、異常ミトコンドリアを除去することによってエネルギー産生の場であるミトコンドリア新生を促す可能性も期待できる。

アクティブ・エイジングを実現させるために人参養栄湯が重要な役割を果たす可能性があり、そのポテンシャルを検証するための研究を続けている。

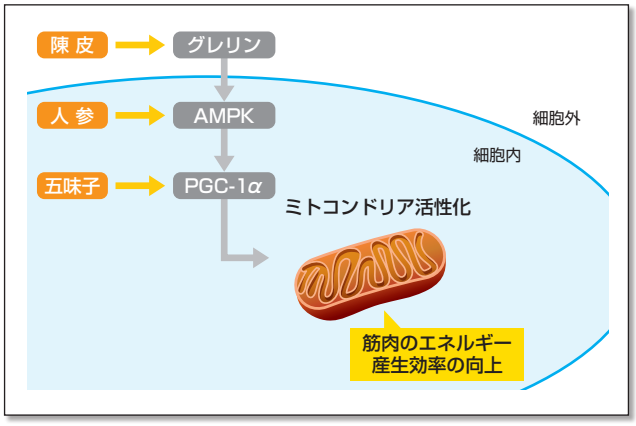
図4　自験例の「体力の低下※」の推移



※15例中、体力の低下を訴えた9例の調査。0を症状なし、3を重症とした場合の主治医による4段階の判定。

Steel-Dwass test　＊：p<0.05、＊＊：p<0.01、Mean±SD、(n=9)

図5　筋力に対する人参栄養湯(構成生薬)の推定作用機序



〔参考文献〕

1) 内閣府: 平成28年度版 高齢社会白書, 2016
2) WHO:「アクティブ・エイジング」の提唱－その政策的枠組みとまちづくりチェックポイント－, WHO (著), 日本生活協同組合連合会医療部会 (翻訳), 2007年
3) 厚生労働省: 平成28年版 厚生労働白書 (平成27年度厚生労働行政年次報告): 139-144, 2016
4) Campbell AJ, et al.: Unstable disability and the fluctuations of frailty. Age & Ageing, **26**: 315-318, 1997
5) Bandeen-Roche K, et al.: Phenotype of frailty: characterization in the women's health and aging studies. J Gerontol A Biol Sci Med Sci **61**: 262–266, 2006
6) 内山明香 ほか: 生体電気インピーダンス法による筋ジストロフィー患者の骨格筋評価方法の開発. 第56回日本小児神経学会学術集会: S248, 2014
7) Lexell J, et al.: What is the cause of the ageing atrophy? Total number, size and proportion of different fiber types studied in whole vastus lateralis muscle from 15- to 83-year-old men. J Neurol Sci **84**: 275-294, 1988
8) 村上てるみ ほか: 福山型先天性筋ジストロフィー患者 (FCMD) における生体電気インピーダンス法による骨格筋評価. 第56回日本小児神経学会学術集会: S248, 2014
9) タニタ体重科学研究所: 第2回サルコペニアフレイル研究会発表資料, 2015
10) Maria M, et al.: The AMPK signalling pathway coordinates cell growth, autophagy and metabolism. Nature Cell Biology **13**: 1016-1023, 2011
11) Andersson U, et al.: AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. J Biol Chem, **279**: 12005-12008, 2004
12) 武田宏司: 六君子湯は5HT$_2$受容体拮抗作用によりアシルグレ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. 産婦人科漢方研究のあゆみ No.25: 19-26, 2008
13) Park M W, et al.: 20(S)-Ginsenoside Rg3 Enhances Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Activates AMPK. Biol Pharm Bull. **31**: 748-751, 2008
14) Kim Y J, et al.: Omija Fruit Extract Improves Endurance and Energy Metabolism by Upregulating PGC-1α Expression in the Skeletal Muscle of Exercised Rats. J Med Food **17**: 28-35, 2014
15) Wanagat J, et al.: Mitochondrial DNA deletion mutations colocalize with segmental electron transport system abnormalities, muscle fiber atrophy, fiber splitting, and oxidative damage in sarcopenia. FASEB J **15**: 322-332, 2001
16) 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 Immunopharmacol **14**: 1249-1257, 1992