

# フレイルと人參養栄湯

鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 心身内科学分野 鹿児島大学病院漢方診療センター (鹿児島県) 乾 明夫

## はじめに

食欲不振、痩せを主徴とする悪液質病態は、癌や慢性肺疾患、心不全、炎症性腸疾患など多くの基礎疾患に合併し、肥満・メタボリックシンドロームという過栄養の対極に位置する病態である(図1)<sup>1)</sup>。食べ過ぎるのも、食べられないのとも異常であり、両者を併せ、社会に対する二重負荷(double burden)として知られるに至った。

日本は世界に先駆けた超高齢社会に到達し、疾患構造そのものが大きく変貌しつつある。悪液質の特色は、食欲不振、体脂肪量減少とともに、骨格筋萎縮(サルコペニア Sarcopenia: 図2)を生ずることであるが、60歳あたりから急速に筋肉量の減少と相対的な体脂肪量増加を生じやすい。社会の高齢化は、体脂肪の増加病態(肥満)と骨格筋の減少病態(悪液質)を表裏一体の関係にした(サルコペニア肥満)とすることができる。

健康長寿をもたらす取り組みは、国や地域社会を挙げて行われているが、その中で注目されている病態はフレイル(Frailty)である<sup>2, 3)</sup>。予防医学としての概念であり、漢方で言う未病病態である。わが国において、平均寿命と健康

寿命の差は男性で9年、女性で13年と言われ、フレイルを予防、加療することによる健康寿命の延長が、愁眉の課題となっている。

## フレイルの診断

フレイルとは、正常高齢者と要介護高齢者の間に位置する病態と捉えることが可能である。フレイルに関しては、今後診断基準が確立されてゆくことと思われるが、国際悪液質学会では次のように定義している(図3A)<sup>2)</sup>。疲労、体重減少(半年で5%)、疾患の集簇(5つ以上)および運動能力の低下(レジスタンス運動および有酸素運動)の5項目である。このうち、3つ以上を満たすものをフレイル、1~2項目のみの場合はプレフレイルと診断する。また、体重減少、疲労感、活動度の低下、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、3項目を満たすものをフレイルと診断する基準も報告されている(図3B)<sup>3)</sup>。

フレイルは栄養障害および過多の両者に認められ、フレイルカスケードもしくはサイクルとして知られる病態へ進展し、心身の障害をきたす要介護状態となる(図4)<sup>3)</sup>。サルコペニアを背景とした活動量の減少は転倒・骨折を招来し、社会的孤独は抑うつ、認知機能の低下を来し、健康寿命を短縮する。サルコペニア、悪液質、フレイルは一部重なり合う病態であるが、疾患としては悪液質の診断・治

図1 悪液質(カヘキシア)の診断基準

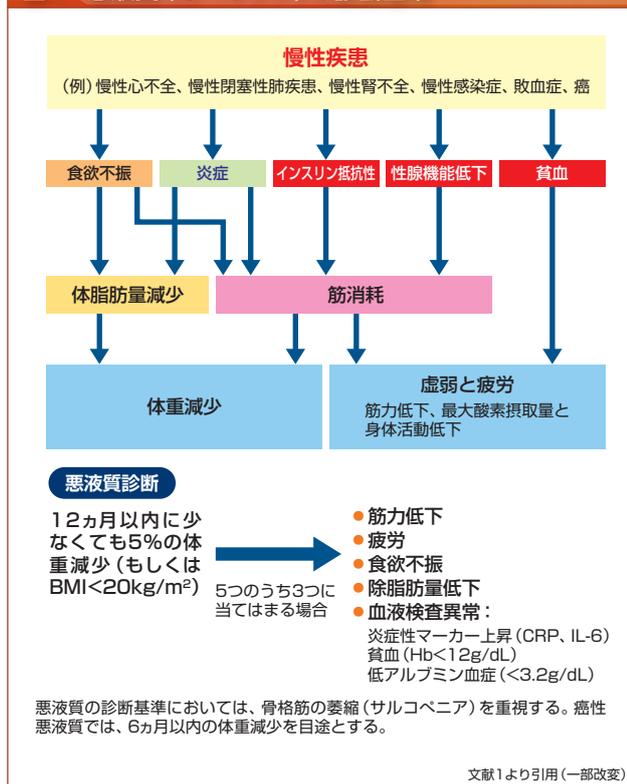
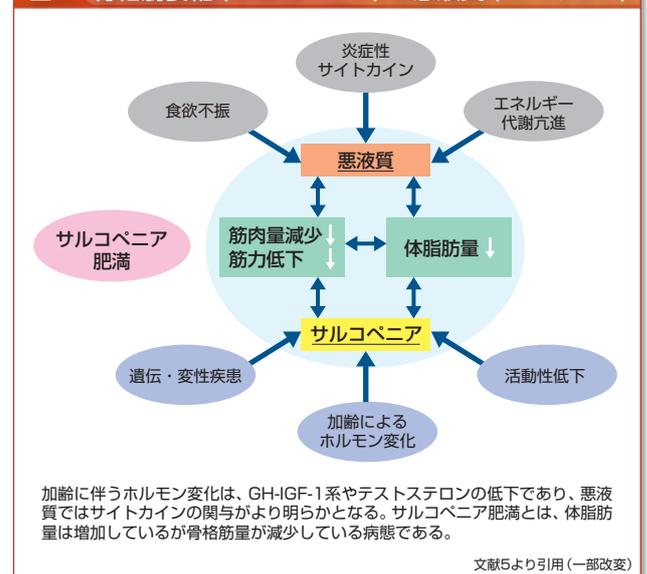


図2 骨格筋萎縮(サルコペニア)と悪液質(カヘキシア)



療が重要であり、サルコペニアはその前駆病態として位置づけられる。フレイルは運動機能に重きを置きつつも、多彩な病態を含むシンドローム的要素が強い。この点、死の四重奏などとして議論されてきたメタボリックシンドロームに類似し、予防医療の双璧と言うこともできよう。

### フレイルの予防と治療

フレイルは心身の脆弱性を特徴とするところから、個々の患者の痩せ・身体機能障害を心身両面から検討し、包括的な医療を行うことになる。癌などの緩和医療においては、医師・看護師・栄養士・薬剤師・ソーシャルワーカー・臨床心理士などからなるチーム医療が盛んである<sup>4)</sup>。フレイルにおいては、地域自治体、介護施設など、より広範な連携を進めてゆく必要がある。患者や家族と十分なコミュニケーションをとりながら、全人的かつ包括的診療を行うが、限られた医療資源をいかに有効に活用するか、それぞ

れの地域の実情に応じた取り組みが必要である。

食事や運動療法、生活習慣の是正が極めて重要であるのは、メタボリックシンドロームと同様である。体重減少が進む時期には、少量でエネルギー価の高い食事を中心にする必要がある。腎機能障害は別として、高タンパク食の摂取を勧める報告も多い。多価不飽和脂肪酸であるエイコサペンタエン酸(EPA)は、魚油に多く含まれるが、炎症や骨格筋の分解抑制をもたらす。必須アミノ酸や分岐鎖アミノ酸(BCAA)も、筋組織の保持や筋力増加に効果があることが知られている<sup>4)</sup>。運動療法においては、著者らは転倒防止のための「脊椎ストレッチウオーキング」を行ってきた(図5)。ゴムバンドや運動器具を用いたレジスタンストレーニングの有用性を示唆する報告も増えてきた。戸外での運動は日光浴も兼ね、骨の健康(bone health)という点でも重要である。集団での運動は、孤立を防ぎ、抑うつや認知機能障害の防止に効果的である。

抑うつ・不安などの陰性情動は、ストレスに対する代表的な心理的反応であるが、サルコペニアを悪化させる要因として重視される必要がある。うつ病の診断は、抑うつ気分と興味・喜びの消失を中心に、食欲・体重の減少(増加)、不眠(睡眠過多)、焦燥・制止、易疲労感・気力減退、無価値観・罪責感、集中力減退・決断困難、自殺念慮などにより診断される(アメリカ精神医学会DSM-5)。いわゆる軽症うつ病や適応障害など、抑うつがベースにある疾患は多い。フレイルにおいても、疲労や身体能力の低下に加え、不安・抑うつが病態の背景をなすことが多く、認知機能障害はその終末像とも考えられる(図4)。

サルコペニア病態の解明が進むにつれ(図6: 次頁参照)、新たな治療薬が見出されている<sup>5)</sup>。グレリンアナログ、選択的アンドロゲン受容体調節物質(SARM)、ミオスタチン抗体などはその例であり、臨床試験が進行中である。フレイルの重症例には、悪液質と同じく、体重減少や

図3 フレイルの診断基準

**簡易FRAILスケール**

**A**

疲労	疲れやすいですか？
レジスタンス運動	階段を一気に登ることができますか？
有酸素運動	1ブロック休まずに歩けますか？
疾患の集簇	持病が5つ以上ありますか？
体重減少	過去半年で5%以上の体重減少がありましたか？

---

**B**

1 体重減少	4 身体機能の減弱(歩行速度の低下)
2 疲労感	5 筋力の低下(握力の低下)
3 活動度の低下	

(A) 国際悪液質学会；(B) Friedら(J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2001; 56: M146-156)。いずれの診断基準も、5項目中3項目以上該当すればフレイルと定義している。

文献2, 3より引用

図4 フレイルカスケード

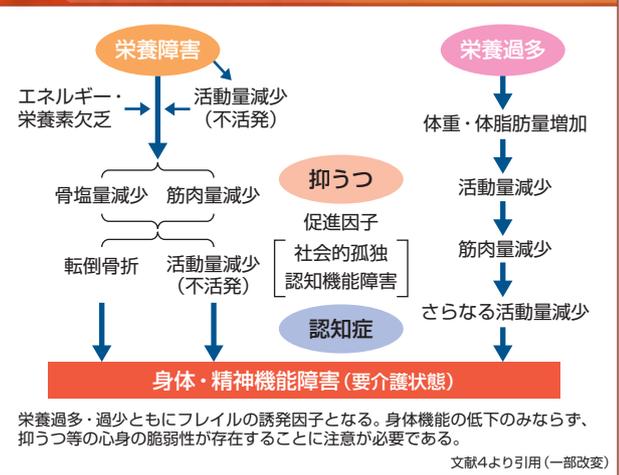


図5 脊椎ストレッチウオーキング



サルコペニアに対する薬物療法も行われてゆくものと思われる。

## フレイルと人參養榮湯

近年、漢方の再評価がなされ、漢方研究の進歩とともにエビデンスに基づく漢方処方も模索されている<sup>6)</sup>。これは、西洋医学の進歩にもかかわらず、その手の届きにくい疾患や領域があるからである。癌の緩和医療のように、漢方薬を応用することにより、抗癌剤の副作用を軽減し患者のQOLを高め、寿命の延長すら期待しうるほどの効果が得られるケースも認められている。フレイルは補剤の良い

適応であり、多成分系を特徴とする漢方は、多臓器・システム異常を示すフレイルの治療に威力を発揮するものと期待される。

人參養榮湯は代表的な補剤であり、癌の緩和医療においては、全身状態の改善、抗癌剤や放射線治療の副作用防止(造血障害など)、疲労の改善目的などに用いられてきた<sup>7)</sup>。補剤の中でも、最も重度な全身状態低下例に用いられてきたと言える。人參養榮湯の臨床効果に関しては、癌以外にも高齢者や術後の全身状態改善、肝硬変のタンパク合成や糖尿病合併症の改善など多くの臨床報告がなされ、また在宅医療への応用などフレイル病態への有用性を示唆する報告も多い<sup>8)</sup>。

人參養榮湯は芍薬、当帰、陳皮、黄耆、桂皮、人參、白朮、甘草、地黄、五味子、茯苓、遠志の12種類の生薬より構成される。本薬の主成分には、甘草由来のグリチルリチン酸、芍薬由来のペオニフロリン、陳皮由来のヘスペリジンなどが含まれている(図7)。グリチルリチン酸の持つ抗炎症作用は、慢性肝疾患の治療などに、古くから臨床応用が進められてきた。ペオニフロリンは細胞内のCaイオン上昇を制御し、筋肉痛を軽減させる効果が知られている。またヘスペリジンなど陳皮の成分は、ストレス応答機構としてのセロトニン(5-HT)-コルチコトロピン放出因子(CRF)系の活性化を抑え、胃から放出されるグレリンシグナルを回復させることにより、食欲不振、サルコペニアや炎症を改善させることが報告されている<sup>6)</sup>。サルコペニアの改善効果は、成長ホルモン(GH)-インスリン様成長因子(IGF-1)系の活性化による。人參由来のサポニン類にも、情動行動の改善、神経細胞保護作用や血液循環改善、動脈硬化予防、骨量改善作用が報告されている<sup>9-11)</sup>。また血管性認知症やアミロイドβ投与モデルにおいて、その学

図6 骨格筋の正負の調節因子

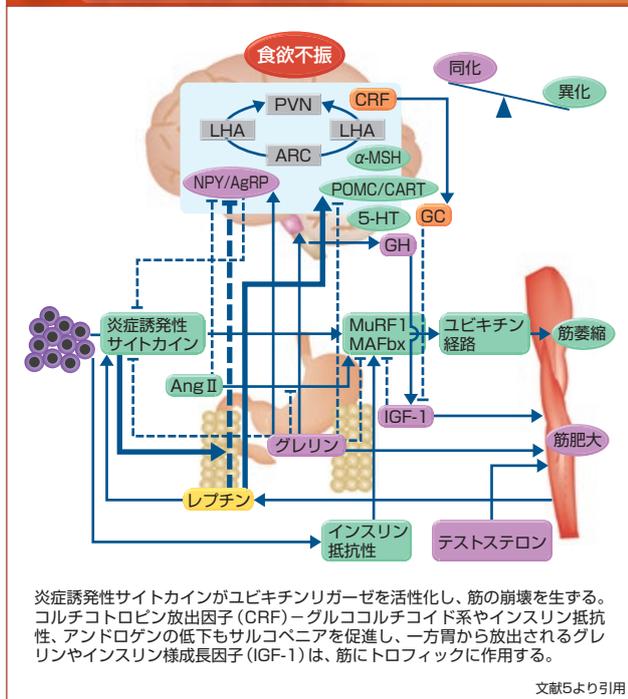


図7 人參養榮湯の構成生薬と主要成分の化学構造

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸
ヘスペリジン	ペオニフロリン

サポニン(Rg2)	グリチルリチン酸

習記憶障害を改善させることも知られている<sup>12)</sup>。このような有効成分により<sup>13)</sup>、フレイルに特徴的な身体機能や免疫・情動・認知など心身の脆弱性を、総合的に改善させるものと考えられる。

また有効成分は不明なものの、人参の投与により老化促進マウス(SAM-P/8)の老化(微候)速度の減弱が認められている<sup>14)</sup>。カロリー制限が健康長寿に資することはよく知られているが、動物では血液交叉灌流法により、若返りが生ずることも判明している(図8)<sup>15)</sup>。そのメカニズムやマーカーの解析は、アンチエイジング研究の最もホットな領域の一つであり、柑橘類に存在するケルセチンなどもそ

の候補物質の一つと目されている。人参など生薬の中にも、そのような有効成分があるに違いない。

### おわりに

フレイルに対するアプローチはまだ始まったばかりであり、有用な動物モデルもこれから打ち立ててゆく必要がある。それまでは、種々の解析手段をもとに、フレイルの各要素を総合して評価してゆくことになろう(図9)<sup>16)</sup>。フレイルの研究はまた、アンチエイジングに応用されてゆくことになろう。

漢方薬の作用機構の解明は、ようやくその端緒についたばかりである。この現状を打破し、十分なエビデンスを確立し、多くの難治疾患に応用してゆく必要がある。人参養栄湯は、最強の補剤と位置付けられている。現代の最先端の手法を駆使しながら解析を深め、その有効成分の同定と強化を行い健康長寿に資することは、超高齢化社会を迎えた時代の要請でもあろう。

図8 血液交叉灌流法を用いたアンチエイジング研究

#### 並体結合(パラバイオシス)

2匹の動物が血液を共有する血液交叉灌流法による実験が最初に行われたのは1860年代である。

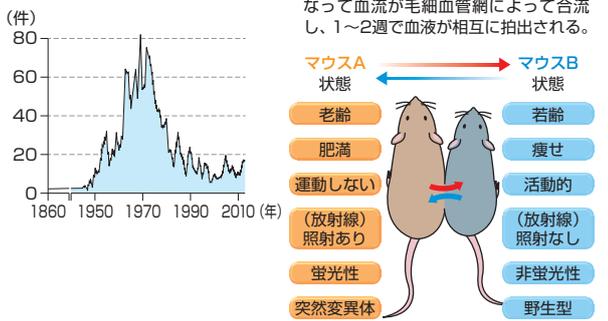
特性の異なる動物をクロスすることにより、ホルモンやタンパク、細胞など、血液由来因子がどのような影響を及ぼすかを研究することが可能である。肥満マウスと正常マウスを用いた研究から、満腹因子の存在が明らかになったのはその一例である。近年、老齡マウスと若齡マウスの血液を交叉することにより、若返りが生ずることが明らかになった。

#### 血液交叉灌流実験に関する報告

並体結合は1960~70年代に広く応用されてきた。

#### 簡単な手技

麻酔後、皮膚の薄層を剥離し、剥離面にそって露出面をステープルまたは縫合糸によって縫合する。創傷治癒にともなって血流が毛細血管網によって合流し、1~2週で血液が相互に拍出される。



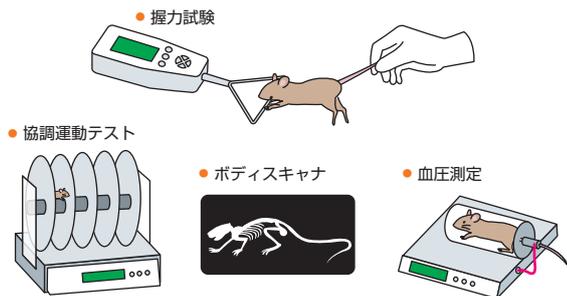
文献15より引用(一部改変)

図9 フレイルに対する動物モデル

#### ミッシングリンク

加齢に伴う人間の身体機能変化について、動物モデルを用いた研究が進められている。

フレイルに関しては握力・身体機能と組成、血圧・心機能、エネルギー代謝、認知機能など行動学的解析を駆使し、総合的に評価を行う。



文献16より引用

#### 【参考文献】

- 1) Evans WJ, et al.: Cachexia: a new definition. Clin Nutr 27: 793-799, 2008
- 2) Morley JE, et al.: From sarcopenia to frailty: a road less traveled. J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
- 3) 葛谷雅文: フレイルティ: オーバービューと栄養との関連. 日本老年医学会雑誌 51: 120-122, 2014
- 4) Inui A: Cancer anorexia-cachexia syndrome: current issues in research and management. CA Cancer J Clin 52: 72-91, 2002
- 5) Amitani M, et al.: Control of food intake and muscle wasting in cachexia. Int J Biochem Cell Biol 45: 2179-2185, 2013
- 6) Suzuki H, et al.: Cachexia and herbal medicine: perspective. Curr Pharm Des 18: 4865-4888, 2012
- 7) Sattler M, et al.: c-Met and hepatocyte growth factor: Potential as novel targets in cancer therapy. Curr Oncol Rep 9: 102-108, 2007
- 8) 秋葉哲生 ほか: 高齢者医療における漢方の役割と意義. Geriat Med 53: 85-89, 2015
- 9) Himi T, et al.: Effect of ginseng saponins on the survival of cerebral cortex neurons in cell cultures. Chem Pharm Bull 37: 481-484, 1989
- 10) Huang Q, et al.: Ginsenoside-Rb2 displays anti-osteoporosis effects through reducing oxidative damage and bone-resorbing cytokines during osteogenesis. Bone 66: 306-314, 2014
- 11) Li J, et al.: Ginsenoside-Rd, a purified component from panax notoginseng saponins, prevents atherosclerosis in apoE knockout mice. Eur J Pharmacol 652: 104-110, 2011
- 12) Zhang G, et al.: Panax ginseng ginsenoside-Rg2 protects memory impairment via anti-apoptosis in a rat model with vascular dementia. J Ethnopharmacol 115: 441-448, 2008
- 13) 鳥居塚和生 ほか: 人参, モノグラフ 生薬の薬効・薬理. 医歯薬出版株式会社 354-355, 2003
- 14) 鳥居塚和生 ほか: 卵巣摘出マウスの免疫機能及び神経伝達物質の変化と漢方方剤の効果(V). 和漢医薬学会誌 11: 386-387, 1994
- 15) Scudellari M: Ageing research: Blood to blood. Nature 517: 426-429, 2015
- 16) Fontana L, et al.: Medical research: Treat ageing. Nature 511: 405-407, 2014