

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第1回)

人参養栄湯が これからの 高齢者医療を変える ～人参養栄湯によるフレイルの予防と治療～

▶ プロフィール **乾 明夫 先生** フレイル漢方薬理研究会 代表世話人
鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

- 1978年 3月 神戸大学医学部 卒業
- 1978年 6月 神戸大学医学部附属病院 医員(研修医)に任用
- 1984年 7月 神戸大学医学部 助手に任用
- 1997年12月 神戸大学医学部附属病院 講師に任用
- 2000年 1月 神戸大学医学部 助教授に任用
- 2001年 4月 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子講座 消化器代謝病学分野(旧二内科) 助教授に任用
- 2004年10月 神戸大学病院 糖尿病代謝内科 診療科長に任用
- 2005年 1月 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 行動医学分野(現 心身内科学分野) 教授
及び鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター 心身医療科 診療科長に任用
- 2009年 4月 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 7月 鹿児島大学病院 漢方診療センター長に任用
- 2018年 4月 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授に任用

世界に先駆けて超高齢社会に突入したわが国において、フレイル(frailty)が注目されている。フレイルは健康な状態と要介護状態の間に位置する病態であり、高齢化に伴う筋力低下などの身体的な問題だけでなく、認知機能障害や抑うつなどの精神・心理的な問題、さらには独居や経済的困窮などの社会的な問題をも含んでいるというように、多彩な要因が複雑に関与しており、その対策は容易ではない。フレイルに対する漢方による介入の可能性を検討し、これからの高齢者医療の発展に寄与することを目的に、『フレイル漢方薬理研究会』が発足した。

そこで本誌では、今号より同研究会の世話人をお招きし、ご専門のお立場からフレイルと漢方について語っていただく。第1回は、本研究会の代表世話人でもある鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授の乾明夫先生に本研究会の概要と今後について伺いました。

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～人參養栄湯によるフレイルの予防と治療～

I フレイルについて

I-1 超高齢社会におけるフレイルが注目されています。

乾 高齢化は先進諸国で急速に進行していますが、中でもわが国は今や世界でも冠たる長寿国であり、2050年には65歳以上の高齢者が全人口の40%になると予測されています。成熟した社会が構築されることは決して悪いことではありません。しかし、健康寿命と平均寿命との差が約10年と言われ(図1)、要介護認定者はすでに600万人を超えています。高齢化はわが国における医療や社会保障制度などさまざまな分野で非常に大きな問題となっています。

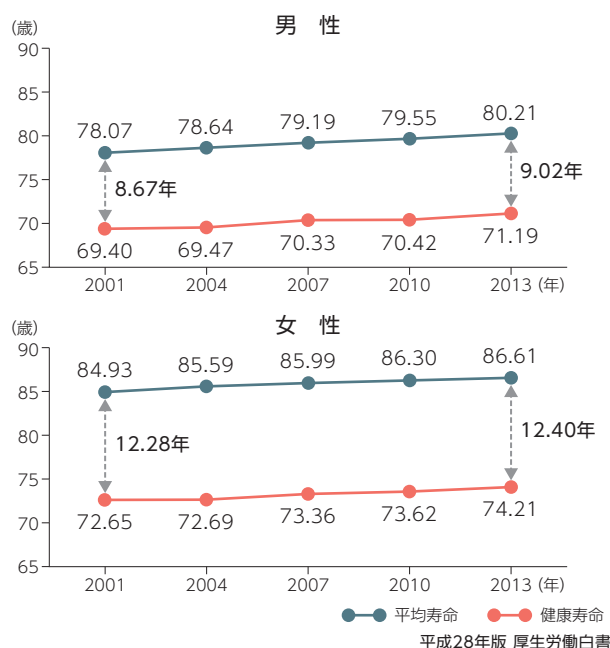
高齢化に伴う身体の変化の一つに、骨格筋萎縮(サルコペニア; Sarcopenia)と相対的な体脂肪量の増加が生じやすくなることがあげられます。サルコペニアで運動が制限されるようになると徐々に周囲からも孤立してしまい、ひいては認知機能障害や抑うつが出現するというように、あらゆる機能が低下して要介護状態に陥ります。このように、“動けない”ことが大きな問題となっているのです。

そこで注目されている病態がフレイル(frailty)であり、健康長寿をもたらすためにはフレイルへの治療介入、さらには発症予防が重要となります。

I-2 フレイルとはどのような状態ですか。

乾 フレイルは、健康な高齢者と要介護者の間に位置する

図1 | 平均寿命と健康寿命の推移



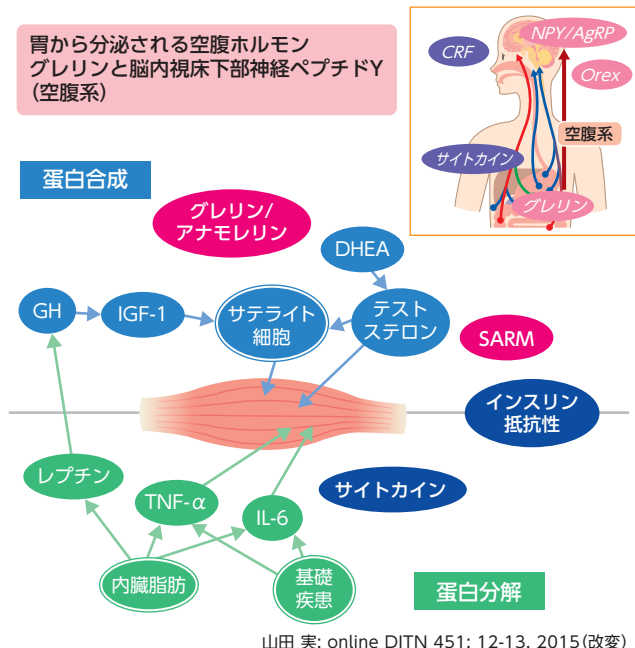
病態であり、その根幹をなすのがサルコペニアです。かつて、サルコペニアは疾患に伴う悪液質の診断において注目されてきましたが、近年では加齢に伴うサルコペニアが注目されています。加齢に伴うサルコペニアは、成長ホルモン-インスリン様成長因子1(GH-IGF1)系や性ホルモンの低下を背景に、運動などの生活習慣や運動器疾患により発症し、骨格筋量や筋力の低下にいたります(図2)。悪液質もサルコペニアを根幹とする病態ですが、がんなどの慢性消耗性疾患による炎症性サイトカインの関与が明らかであり、骨格筋だけでなく体脂肪量の減少もきたします。

フレイル、サルコペニア、悪液質は重なる部分もありますが、フレイルは身体だけでなく、認知機能障害や情動障害も含む“心身のシンドローム”であり、心身症の側面も有しています。また、肥満・過栄養を根幹とするメタボリックシンドロームとの共通点がある一方で、痩せの病態も含みます。このようにフレイルは、かなり広範な病態であると言えます(図3)。

フレイルは、超高齢社会における重要なキーワードの一つですが、まだメタボリックシンドロームのように広く一般に浸透していません。その背景には、診断基準が統一されつつある一方で、糖尿病におけるHbA1cのような確固たる指標がないこと、さらにフレイルの病態を改善する治療薬がないことがあげられます。

私は、フレイルの発症原因は“空腹系の老化”であり、フレイルの根底に食欲の低下があると考えています。しかし、西洋医学は食欲を増進させる治療を得意とはしていません。

図2 | 骨格筋萎縮(サルコペニア)のメカニズムとグレリンの関与



Ⅰ 西洋医学でフレイルを予防・治療することは難しいですか。

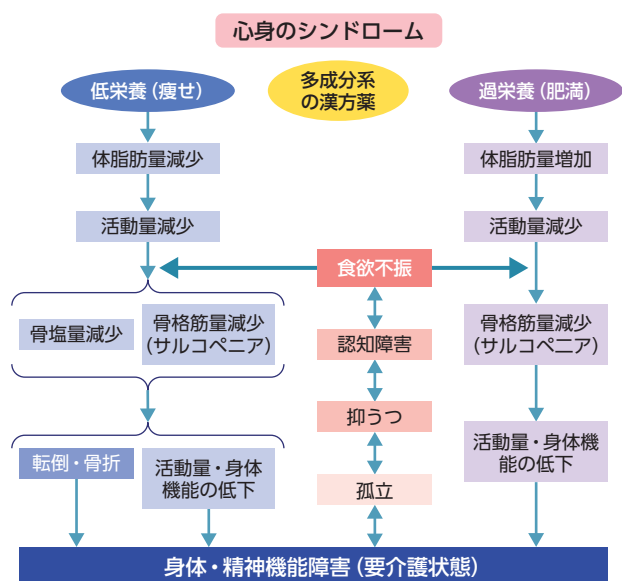
乾 西洋医学は感染症を制圧するなど、われわれの健康に多大な貢献をしてくれました。しかし、超高齢社会ではその限界が露呈されてきたことも事実です。なぜなら、高齢化によって複数の疾患が集簇するようになり、西洋医学が得意とする疾患個々への対応という従来の考え方では治療が立ち行かなくなってきたからです。

付随する問題に「ポリファーマシー」があります。高齢患者さんはご自身の体調に不安を抱いていろいろな診療科を受診され、訴える症状ごとにお薬が処方されます。ところが、多くの薬剤を服用することが食欲不振や便秘などの消化器症状を引き起こします。さらにアレルギーや肝障害はもちろんのこと、とんでもない副作用をも引き起こすことがあります。

最近、西洋医学に対する反省ともいえるべき、注目すべき記事がNatureに掲載されました。高齢化はわが国が一步先んじていますが、欧州においても平均寿命と健康寿命の差は経年的に拡大しています(図4)。原著では、“今まで人類が経験したことのないような、高齢者が増加した世界であり、多くの国で社会・ヘルスケアのシステムは危機に瀕している状態である”と述べているのです。

ではこの状態を、手を拱いて見ていてよいものか。この論文では“Geroprotector(老化防止薬)を速やかに開発して臨床応用せよ”、と述べています。さらに驚くことに、Geroprotectorの候補物質が200以上もあるということで、まさに現在の危機的状況を物語っています。

図3 | フレイルカスケード/サイクル



Morley JE, et al.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
Morley JE.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 8: 523-526, 2017(改変)

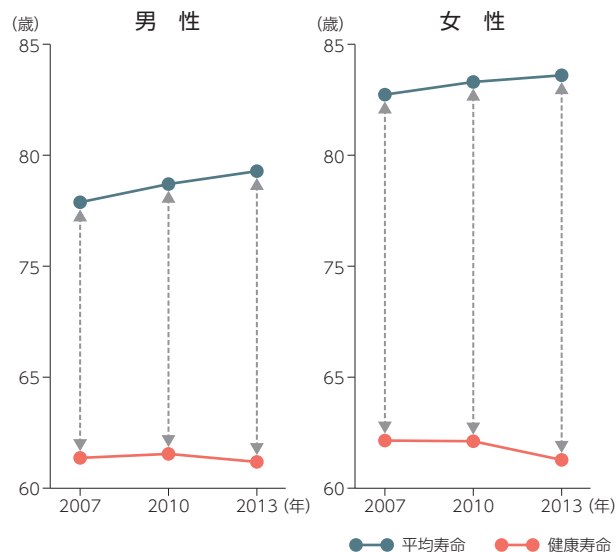


Ⅱ フレイルに対する漢方の可能性

Ⅰ わが国には、漢方という手段があります。

乾 われわれはすでに強力なGeroprotectorを手に入れています。それが“未病を治す”漢方なのです。漢方は古来より予防医学に大きな力点を置く、健康長寿の医学として発展してきました。西洋医学には疲労感や食欲不振をターゲットとした治療薬、そしてサルコペニア、フレイルの治療薬・予防薬

図4 | 平均寿命と健康寿命の推移(欧州)



“今まで人類が経験したことのないような、高齢者が増加した世界であり、多くの国で社会・ヘルスケアのシステムは危機に瀕している状態である”

COMMENT 14 February 2018, nature(改変)

人參養榮湯がこれからの高齢者医療を変える～人參養榮湯によるフレイルの予防と治療～



がありません。しかし、漢方はフレイルの治療はもちろんのこと、フレイルの発症にも介入できるという利点があります。

漢方は多成分系でいろいろな効果を有するという特徴があります。つまり、一剤で複数の症状に対応できる利点があるので、漢方を医療に活用することはポリファーマシーの解決にもつながります。

しかも、われわれは良質で安価、安定供給される漢方薬を保険診療下で使用できます。この強力な武器をフレイルの発症予防、治療介入に活用しない手はありません。

― 漢方はフレイルに対してどのようにアプローチするのですか。

乾 フレイルの根幹をなすのはサルコペニアであり、その背景として重要なのが食欲不振です。そして、食欲不振の根底にあるのが老化に伴うグレリンと神経ペプチドY (NPY)の空腹系の減弱です。

グレリンが食欲とともに骨格筋萎縮を改善することは知られていますが、空腹系に作用する薬剤は今のところ、悪液質の治療薬として開発中のグレリン受容体作動薬にその可能性がありそうだ、という程度です。ところが、われわれが注目している人參養榮湯にはグレリン-NPY系に複数の作用点を有する強力な食欲促進作用が示唆されており、さらにグレリンを動かすところから骨格筋萎縮も改善する可能性が示唆されています。

漢方はメカニズムベースの西洋医学になかなか馴染まな

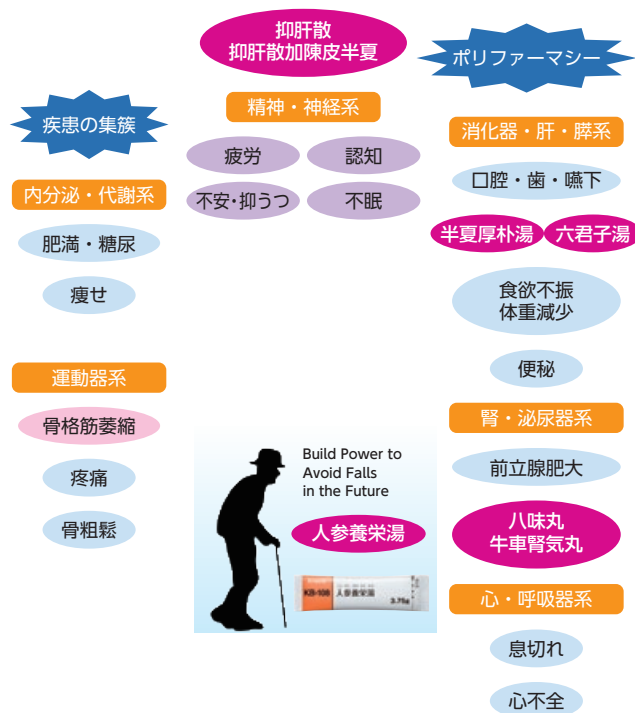
い面もありました。反面、「証」に随って使うので、食欲不振や倦怠感といった、いわばフレイル、プレフレイルの治療薬・予防薬になりうると思います。漢方も今までに蓄積されている基礎・臨床におけるエビデンスは少なくありませんし、これから蓄積されていくエビデンスも含めて、老化のメカニズムの中に落とし込みながら、さらにフレイルに応用できる可能性があると考えています。

漢方薬は“古い”薬ですが、漢方によるフレイルの発症予防・治療介入に関わるような大きなエビデンスが生まれるようになれば、ひょっとしたらフレイルの克服が大きな課題となっている高齢者医療において、むしろ時代を先取りしている“新しい”薬の可能性もあると思っています(図5)。

― フレイルに対する人參養榮湯の可能性について解説をお願いします。

乾 私は数ある漢方薬の中でも“最強の補剤”と称される人參養榮湯が、フレイルの発症予防と治療介入において最も有力なお薬だと思っています。フレイルは、多彩な疾患と症状を呈する心身のシンドロームですが、人參養榮湯には不安・抑うつ、不眠や認知機能障害、食欲不振だけでなく、骨格筋萎縮や骨粗鬆の抑制、動脈硬化の改善、肝線維化抑制といった臓器の保護作用が報告されています。人參養榮

図5 | 超高齢社会のフレイルと漢方



乾 明夫 先生 ご提供

湯は造血幹細胞など幹細胞の増殖・分化を促進することはすでに明らかにされていますが、肝臓の線維化抑制も、恐らく肝臓の幹細胞を刺激していることが考えられます。われわれも、人參養栄湯が間葉系幹細胞の増殖・分化を促進することを確認しています。

人參養栄湯はこのように、再生医療にも関わるような一面を有していることから、フレイルへの効果も十分に期待できると考えています。たとえば、人參のギンセンノシドが老化モデルSAMP8マウスの認知機能を改善することが確認されています。また、ヒト早発老化症候群モデル(klotho/Jcl)を用いた実験で、人參養栄湯の投与により寿命の延長とリンパ球数の低下や精巣の萎縮を改善するなど、人參養栄湯は“若返り”にも寄与している可能性が示唆されています。

漢方は長年の歴史と多くの使用実績があります。歴史の古い西洋薬でもその歴史はせいぜい100年程度ですが、人參養栄湯には1000年超の長い歴史があります。さらに、がん緩和医療における実績もあります^{*1}。いわば、最も重度な全身状態の低下例に用いられるお薬、長年の実績があるお薬であり、安心して使うことができます。

このように人參養栄湯には非常に大きな可能性があり、西洋医学の目から見ても、フレイルの第一選択薬になりうると考えています。

III フレイル漢方薬理研究会について

Ⅰ 研究会の概要についてご紹介をお願いします。

乾 私は六君子湯の薬効解明の研究など、長年、漢方の研究を行ってきました。また、本学附属病院 漢方診療センターでも診療をしてきました。その中で、超高齢社会における喫緊の課題であるフレイルに対する漢方の可能性を検討することが必要と考えていました。そして、基礎と臨床が一体となって、多彩な切り口からの検討を進めることを目的に、2016年11月に『フレイル漢方薬理研究会』を発足しました。

本研究会は、基礎・臨床それぞれのスペシャリストである12名の“良き仲間”で構成されています(図6:次頁参照)。各世話人がそれぞれのご専門の立場から多角的かつ多面的に検討されることで、フレイルの全体像が浮き彫りにされることが期待されます。さらに、本研究会では今後、フレイルと人參養栄湯の基礎・臨床のエビデンスを発信してまいります。そして発信した情報に対する広く多くの先生方からのご意見やご助言、またご提言をわれわれが吸収し、次の研究・発信につなげるというプロセスを繰り返してい

きたいと思っています。本研究会の成果は、広くフレイルを啓蒙することにつながり、漢方治療の有用性の再認識にもつながると思います。

世話人会では、できるだけ全体を見渡ししながら同じ土俵で十分に議論を重ね、そしてお互いの意思の疎通を十分に図り、遠慮なく問題点を指摘し合いながら次に向けて一つずつ課題を克服していきたいと考え、発足以降、頻回に開催しています。

Ⅱ 研究会世話人とそれぞれの研究テーマについてご紹介をお願いします。

乾 現在の世話人と研究の概要をご紹介します。

- **乾 明夫 先生、網谷 真理恵 先生** 人參養栄湯の空腹系(グレリン-NPY系)に及ぼす影響について検討を進めています。が、今後は幹細胞の研究なども予定しています。臨床においては、高齢者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性の検討を進めています。
- **武田 宏司 先生** 生薬によるSirtuin1(Sirt1)遺伝子発現とそのメカニズム、さらに人參養栄湯がSirt1に及ぼす影響を検討することで、人參養栄湯による健康長寿の実現の可能性を検討しています。
- **丸中 良典 先生** 人參養栄湯による間質液pH制御を介した糖尿病・アルツハイマー型認知症の発症予防法について、現在は糖尿病における間質液pHに人參養栄湯がどのように影響するかを検討しています。
- **矢田 俊彦 先生** グレリン-NPYの空腹軸の電気生理学的な検討から、人參養栄湯がどのように作用しているかを確認し、さらに成分の同定についても検討しています。
- **大澤 匡弘 先生** がんで加齢のモデルを用いて、サルコペニアをどのようなメカニズムで改善していくのかということ突き止め、さらに人參養栄湯の効果を明らかにしていく予定です。
- **上園 保仁 先生** 人參養栄湯のフレイルに対する作用機序の解明をテーマに、培養細胞でのグレリン誘導について研究を進める予定です。
- **加島 雅之 先生** 人參養栄湯が入院患者さんの退院後の予後に及ぼす影響を検討しています。さらに加島先生には、東洋医学の専門家の立場から、東洋医学的な視点からのご助言をいただいています。
- **相良 博典 先生** フレイル・悪液質をきたす代表的な疾患であるCOPDに伴う体力低下、疲労倦怠、食欲不振に対する人參養栄湯の効果を検討しています。
- **櫻井 孝 先生** コグニティブフレイルに対して人參養栄湯が

人參養栄湯がこれからの高齢者医療を変える～人參養栄湯によるフレイルの予防と治療～

どのように影響するか、患者さんの運動機能、認知機能、情動を総合的に評価することを目的とした臨床研究を行っています。

● 寺山 靖夫 先生 脳卒中回復期の疲労倦怠、転倒に及ぼす人參養栄湯の影響について、臨床研究を進める予定です。とくに転倒の状況、転倒の軽減に人參養栄湯がどれくらい影響があるかを検討します。

● 高橋 隆二 先生 すでに、klotho/Jclを用いた検討をしています。さらに病理学的な検討も含めた詳細な解析を進めています。

Ⅰ 研究会のこれからについて伺います。

乾 本研究会はご紹介したように12名の世話人で構成しています。この組織を学会規模にまで早急に拡大するという考え方もあると思いますが、むしろ私は小回りの利くような現在の規模を維持しながら、インパクトの大きい成果を数多く発信していくことを優先したいと考えています。そして、活動の過程で組織が徐々に拡大していくようなになればよいと思っています。「船頭多くして船山に登る」にならないよう、現在の世話人をコアに、実質的な組織として徐々に輪を広げたいと考えています。

そして、フレイルという超高齢社会における大きな課題を克服し、健康長寿社会を招来する可能性のある人參養栄湯を糧に、“新たな風”を吹かせたい、そしていつかは“大きな風”となって、これからの高齢者医療に大きく貢献し、さらには超高齢社会におけるわが国のシステムや制度さえも

変えるような原動力になればよいと思っていますし、それができると確信しています。

本研究会は現在、医学領域でのみの展開にとどまっていますが、さらに機能性食品も含めた食と健康はもちろん、医学以外の分野などとの連携、海外との共同研究なども考慮しながら、まずは幅広く情報発信することで、あらゆる可能性を見出してまいります。

Ⅱ 最後に読者へのメッセージをお願いします。

乾 本研究会から発信する情報に是非ご注目いただき、「こんなことも検討してほしい」というようなご提言を頂戴したいと思います。われわれは先生方のご提言に対し、着手できることから速やかに検討を開始し、その成果を先生方にフィードバックしてまいります。

本研究会では、年2回、学術集会^{※2}を開催しますので、読者の先生には是非、本会にご参加いただきたいと思います。また、フレイルに対してはチームでの対応が重要となるので、医療従事者の皆さんにもご参加いただけるよう、読者の先生からご紹介いただければと思います。

本研究会は、フレイルに対する人參養栄湯の有用性を解明するために、さまざまな切り口からの検討を進めてまいります。諸先生のご支援をいただきたいと願っております。

※1 本誌p.13～17をご参照ください。

※2 第2回フレイル漢方薬理研究会学術集会は、2018年8月4日(土)に名古屋、9月1日(土)に横浜で開催されます。

図6 | フレイル漢方薬理研究会の世話人



2018年2月7日、城山観光ホテルにて撮影

代表世話人

● 乾 明夫 先生 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 特任教授

世話人

● 網谷 真理恵 先生 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 国際島嶼医療学講座 地域医療学分野 講師

● 上園 保仁 先生 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長

● 大澤 匡弘 先生 名古屋市立大学大学院 薬学研究科 神経薬理学分野 准教授

● 加島 雅之 先生 日本赤十字社熊本赤十字病院 総合内科・総合診療科 副部長 (監事)

● 相良 博典 先生 昭和大学医学部 内科学講座 呼吸器・アレルギー内科学部門 教授

● 櫻井 孝 先生 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター もの忘れセンター長

● 高橋 隆二 先生 クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

● 武田 宏司 先生 北海道大学大学院 薬学研究科 医療薬学分野 臨床病態解析学 教授

● 寺山 靖夫 先生 岩手医科大学医学部 内科学講座 神経内科・老年科分野 教授

● 丸中 良典 先生 一財) 京都工場保健会 代表理事、立命館大学 創薬科学研究センター 客員教授

● 矢田 俊彦 先生 関西電力医学研究所 統合生理学研究所 統合生理学研究部 センター長

世話人は五十音順にて表記、ご所属は2018年7月1日時点