▶ Special Interview
フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く（第5回）

高齢者医療における人参養栄湯の臨床的な可能性

～脳卒中患者のフレイルに対する人参養栄湯の有用性～

▶ プロフィール　寺山 靖夫 先生　医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長/脳神経センター長

1979年　岩手医科大学医学部 卒業
同　　年　慶應義塾大学医学部 内科学教室 入局
1990年　医学博士（慶應義塾大学医学部医学研究科）
　　米国Baylor医科大学 神経内科 Research Associate
1999年　横浜市立脳血管医療センター 神経内科 医長
2003年　岩手医科大学医学部 神経内科学講座（現：内科学講座 神経内科・老年科分野）教授
2016年　慶應義塾大学医学部 神経内科 客員教授
2019年　医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長/脳神経センター長
現在に至る。

高齢化の進展に伴い、脳卒中患者も増加している。脳卒中は、要介護の直接の原因となりうるだけでなく、脳卒中発症後の転倒・転落も患者の予後に大きく影響を及ぼす非常に重要な問題である。
「フレイル漢方薬理研究会」の世話人のお一人である医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 副院長/脳神経センター長の寺山靖夫先生は、脳卒中患者の転倒・転落のリスクに対する介入方法の一つとして人参養栄湯に注目され、臨床効果の検討を続けておられる。
「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第5回は、寺山靖夫先生にご自身の研究成果を踏まえ、人参養栄湯のフレイルに対する臨床的な可能性についてお伺いした。

Ⅰ 脳卒中治療の現状と問題点 ー特に転倒・転落を中心にー

― 高齢者における転倒は非常に大きな問題となっています。

寺山　要介護の原因として脳卒中は非常に大きな問題であることは言うまでもありませんが、「転倒・転落」も原因の一つとして注目されています。急速な高齢化に伴って65歳以上の転倒・転落による死亡者数の経年的な増加が報告されていることに加えて[1]、「転倒による事故死亡における65歳以上の割合」が81%であると報告されています[2]。また、転倒による重症頭部外傷例における65歳以上の割合は48%との報告もあります[3]。

　このような報告からも、高齢者における転倒は非常に大きな問題であるといえます。

ー脳卒中患者さんも転倒は問題になりますか。

寺山　脳卒中の患者さんは、発症後しばらくは臥床されていますが、離床するようになると転倒・転落は非常に大き

な問題となってきます。脳卒中の急性期における併発症として、尿路感染症や肺炎、褥瘡が注目されがちです。しかし、それ以上に転倒・転落が高頻度に起こることが報告されています[4)]。急性期において特に重症の患者さんの場合、転倒の頻度は低いかもしれませんが、転落することはあります。さらに、回復期では患者さんのADLの改善に向けて積極的に歩行を交えたリハビリテーションが行われるため、転倒・転落は発症時の重症度とは関係なく、時間経過とともに頻度が増加すると報告されています[5)]。しかも、転倒・転落は骨折につながることから患者さんの予後に大きく影響する、非常に重要な併発症であることは想像に難くありません。

しかも、尿路感染症、肺炎、褥瘡には治療薬がありますが、転倒・転落を予防する薬はありません。

－急性期から転倒・転落の予防についても考える必要があります。

寺山　このように、転倒・転落は脳卒中の治療において注目すべき併発症なのですが、急性期治療に携わる医師はあまり問題視しておらず、むしろ看護職やリハビリテーション職の問題と位置付けられている傾向があります。

実は私も急性期の診療に携わっていたころは、転倒・転落をさほど問題視はしていませんでした。しかし、回復期リハビリテーション病棟の入院患者さんを診療するようになって、この問題の大きさを実感しました。同時に、脳卒中患者さんの診療に携わる医師は、患者さんの発症直後からご自宅に帰られるまでのプロセスのすべてを知っておくべきであることを改めて痛感しています。

脳卒中の治療は原則として、急性期で処方された薬剤を回復期でそのまま引き継ぎます。現在の医療制度上、回復期では容易に薬剤を変更することができないため、急性期の診療に携わる医師が治療薬をきちんと設定して、それを回復期につなぐことが重要となります。そのためにも、急性期の診療に携わる先生には患者さんの転倒・転落の重要性を是非、知っていただきたいと思っています。

－患者さんには多くの薬剤が使用されていると思います。

寺山　急性期の治療で患者さんの状態が落ち着いてくると、今度は再発予防のための治療が必要となります。さらに、患者さんの訴える症状に対する薬剤や再発リスクを軽減するための薬剤が処方されます。これらの薬剤は当然ながらEBMに基づいて選択されますが、すべての治療を薬剤に頼る結果、症状や再発リスクごとに薬剤を処方することになり、薬剤数は非常に増加してしまいます。しかし、なんでもかんでも個々の症状やリスク因子に対して薬剤を処方することは非常に大きな問題です。患者さん個々の条件や希望、人生観などを考慮しながら、さらには食事指導やリハビリテーションなども組み入れることで、薬剤を減らすこともできるのではないかと思っています。

もちろん、発症直後からしばらくは必要な薬剤はすべて使用することが求められます。しかし、患者さんの状態がある程度落ち着いてきたころから、そのようなことも考慮しながら、さらには患者さんの転倒・転落のリスクを考慮した治療が重要となってきます。

II 脳卒中患者における サルコペニア・フレイル

－急性期でも患者さんの筋力低下が著しいと思います。

寺山　脳卒中の診療において、転倒・転落を重要視すべきであることは先に申し上げたとおりです。急性期では最低でも14日間は入院され、しかもしばらくは臥床されますので、特に高齢患者さんでは筋力が著しく低下します。さらに、もともと食が細い患者さんや嚥下障害がある患者さんでは、点滴治療や胃管からの流動食の摂取も栄養状態の悪化を招き、サルコペニア・フレイルの状態をさらに悪化させてしまいます。

ー回復期では転倒・転落はより大きな問題です。

寺山　回復期の患者さんの予後を考えるうえで重要なことは脳卒中の再発予防ですが、もう一つの重要な事象が転倒です。脳卒中の患者さんは身体麻痺や歩行・バランス障害などを有することが多くあることから、転倒のリスクは非常に高いといえます。

さらに、脳卒中回復期の高齢者でフレイルの方は非フレイルの方に比べて転倒のリスクがオッズ比1.80(95%信頼区間1.51-2.13)との報告もあることから[6]、回復期の患者さんにおける転倒・転落の予防は非常に重要となります。せっかく回復期病棟に転棟できたにもかかわらず、転倒して骨折してしまい、急性期病棟に戻ってしまっては元も子もありません。

ー先生は転倒・転落のリスクを評価するスケールを開発されました。

寺山　入院患者さんの院内における転倒の原因となる因子としては、年齢、サルコペニア、徘徊、認知症、向精神薬の使用、過去の転倒歴、歩行障害などがあげられます。しかも、転倒による事故が増加していることから、われわれは転倒のリスクを評価するスケールが必要であると考え、石塚直樹先生(岩手医科大学 内科学講座 神経内科・老年科分野)が中心となって『転倒・転落リスク評価スケール』を作成しました(図1)[7]。転倒リスクを数量化して評価することを目的としたスケールはすでに開発されていますが[8-10]、われわれが開発したスケールはconjoint分析を用いて作成した定量的かつ客観的なスケールであり、非常に信頼性が高いことを検証しています。たとえば、合計点数が20点の方と40点の方を比較すると、40点の方は2倍も転倒しやすいということが言えます。

実際に脳卒中などの神経疾患で入院されている患者さん201例を対象に検証したところ、「転倒あり」の平均スコアは34.5±16.3点で、「転倒なし」の20.6±19.3点と比べると有意に高スコアでした(図2)[7]。すなわち、本スケールを用いて患者さんの転倒・転落のリスクを評価し、高リスクの患者さんには何らかの介入が必要であることが判断できます。

ー転倒の高リスク患者さんには栄養介入も必要だと思います。

寺山　回復期の高齢患者さんには低栄養とサルコペニアを有する患者さんが非常に多くいらっしゃいます。そのような患者さんは当然ながら、筋肉量が少ないことにより転倒しやすい傾向があります。しかも、リハビリテーションに耐え得るだけの栄養が摂取されていないと、患者さんのADL改善までの遅れや入院期間の延長にもつながることから、脳卒中患者さんの栄養管理の重要性が指摘されています[11]。

「脳卒中治療ガイドライン」においても脳卒中発作で入院したすべての患者さんの栄養状態を評価することが推奨されており、患者さんのリスク因子に対する治療に加えてサルコペニアを意識した栄養指導も積極的に行われるようになりつつあります。

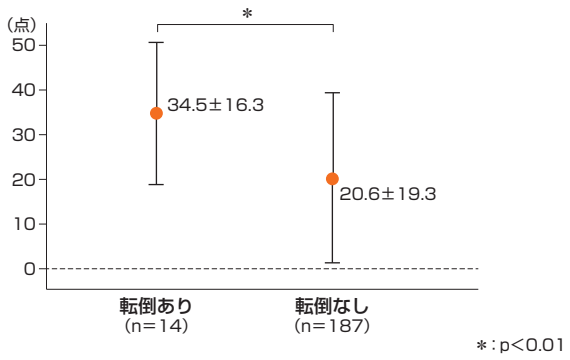
ただ、高齢の患者さんに長年慣れ親しんだ食習慣を変えていただくことは容易ではありません。そこで、食習慣を変える必要性を意識していただきながら、さらには筋肉量を増やすような治療が必要になります。もともと食の細い高齢者や、脳卒中を発症したがために食がより細くなった方には食欲を上げて、そして食べたものが高率に筋肉になるような治療薬が求められます。しかし、西洋薬にはそのような“夢の薬”はありません。

図1 | 転倒・転落リスク評価スケール

- **年齢**
  a. 70歳以上 17点　b. 15歳～69歳 0点
- **認知機能障害**
  a. 着衣・衛生に見守り 26点　b. 何らかの介助 19点　c. 正常 0点
- **歩行障害**
  a. 要介助 19点　b. 継ぎ足歩行は不可 17点　c. 正常 0点
- **全身状態不良**
  (アルブミン3.5g/dL以下、またはC反応性蛋白1mg/dL以上)
  a. あり 10点　b. なし 0点
- **抗精神病薬、抗不安薬、睡眠薬の投与**
  a. あり 18点　b. なし 0点
- **活動を束縛するルートやドレーン**
  a. あり 10点　b. なし 0点

石塚 直樹 ほか: 岩手医誌 63: 101-110, 2011

図2 | 神経内科・老年科病棟入院者での検証 ー転倒者と非転倒者の比較ー



石塚 直樹 ほか: 岩手医誌 63: 101-110, 2011

III 人参養栄湯は脳卒中患者の転倒に有効

－フレイル・サルコペニアの介入方法の一つに人参養栄湯があります。

寺山　人参養栄湯が食欲を増進し、フレイル・サルコペニアの状態を改善することが、数多くの報告から明らかにされています。そこでわれわれは、フレイルの因子であり、転倒リスクの因子でもある低栄養への介入方法、さらには転倒・転落のリスクに対する介入方法としての人参養栄湯の可能性を考え、パイロットスタディを行いました。

対象は、急性期病棟に入院された患者さんで「転倒・転落リスク評価スケール」が35点以上と転倒リスクが高い患者さん16例を対象に、転倒回数を指標に人参養栄湯の効果を検討しました。その結果、人参養栄湯投与群（8例）の転倒回数は、非投与群（8例）に比べて確実に減少したことから、転倒の高リスク患者さんは人参養栄湯の投与で転倒を予防できる可能性が示唆されました。

次にわれわれは人参養栄湯の効果を確認するために、脳卒中の既往歴がある歩行可能な65歳以上で、過去1ヵ月以内に転倒歴のある患者さん12例を対象とした臨床試験を実施しました[12]。さらに人参養栄湯の投与前後での転倒回数の推移から転倒減少群（減少群）と転倒非減少群（非減少群）の2群に分けて、転倒に影響を及ぼす因子について検討しました。患者背景の各項目で両群間に有意差はありません（図3）。

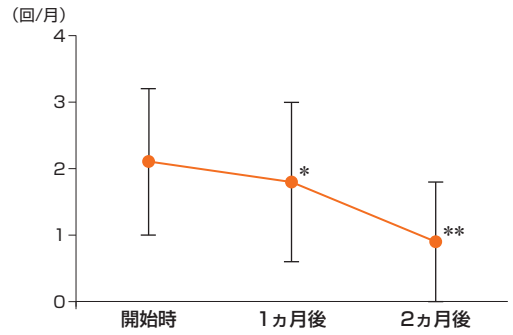
転倒回数は、人参養栄湯の服用を開始した1ヵ月後、2ヵ月後で有意に減少しました（図4）。減少群と非減少群を比較してみると、減少群では体重が有意に増加し、さらに筋肉量を調べる指標として握力を測定したところ、減少群では握力の増加も確認されました（図5、6）。つまり、体重の増加は筋肉量の増加によるものである可能性が示唆されました。

図3 患者背景

		減少群	非減少群	検定
症例数		7	5	–
年齢（歳）		74.1±5.5	74.2±8.2	n.s
性別	男性	5	3	–
	女性	2	2	
疾患名	脳梗塞	3	5	–
	脳出血	4	0	
罹病期間（日）		105.9±29.7	108.2±22.0	n.s
MMSE（認知機能）		25.9±2.0	26.2±2.9	n.s
片麻痺　有症例		3（42.9%）	2（40.0%）	n.s
向精神薬　投与例		3（42.9%）	2（40.0%）	n.s
BMI		23.1±4.4	23.4±5.4	n.s
体重（kg）		62.6±13.3	57.6±11.9	n.s
握力（kg）		23.3±7.8	17.6±5.7	n.s

寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

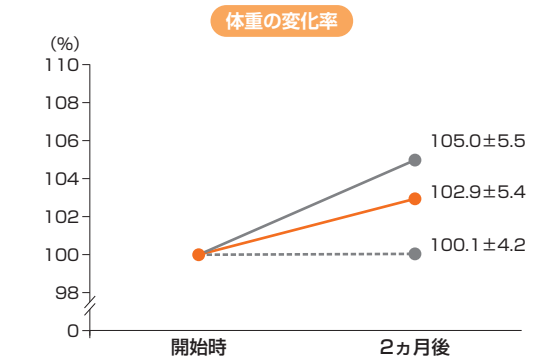
図4 転倒回数の推移

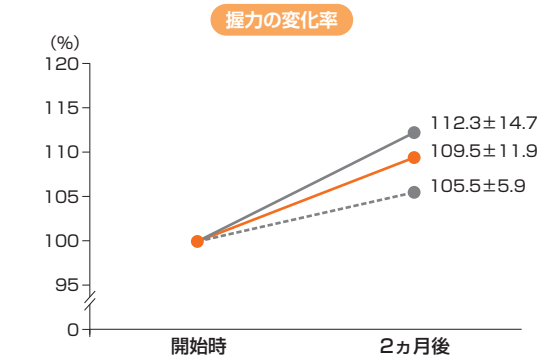


n=12、mean±SD、paired t-test、vs. 開始時、＊：p<0.05 ＊＊：p<0.01

寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

図5 体重および握力の変化（変化率）





全体（n=12）　転倒－減少（n=7）　転倒－非減少（n=5）
（mean±SD）

寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

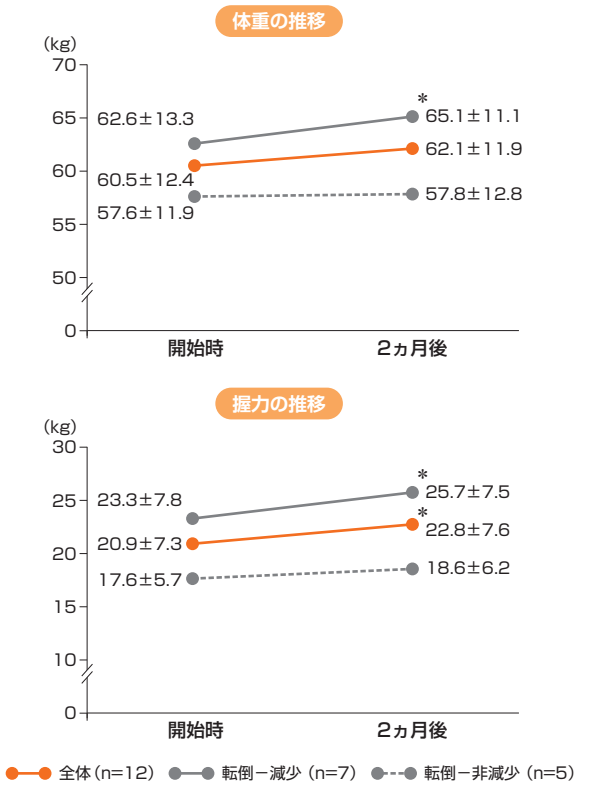
－人参養栄湯は“夢の薬”といえますか。

寺山　転倒リスクの高い患者さんに人参養栄湯を服用していただくと、筋肉量が増加して筋力がアップする、それは下肢の筋力にも影響している可能性があることから、転倒・転落の予防にもつながる可能性があると考えられました。また、人参養栄湯は脳卒中患者さんのバランス機能の障害を改善している可能性も考えられます。本試験では、人参養栄湯の服用を開始して2ヵ月後に評価していますが、現在も対象の患者さんには服用を続けていただいており、改善傾向で推移しています。したがって、脳卒中を発症してからある程度状態が落ち着いたころから人参養栄湯の服用を開始することが、患者さんの予後に好影響を及ぼす可能性が考えられます。

リハビリテーションに耐えうる筋肉を作ることができるような薬剤はないと思っていただけに、これらの結果から、人参養栄湯はまさに“夢の薬”であることを実感しました。

本研究の結果から、人参養栄湯は脳卒中患者さんのフレイル状態を改善し、転倒回数を減らすことができることを確認しました。さらにこれらの患者さんを引き続き長期間フォローしたデータをまとめたいと思っています。

図6　体重および握力の変化



寺山 靖夫 ほか: phil漢方 78: 16-19, 2019

－人参養栄湯を脳卒中の急性期から使用しただくことがよいですか。

寺山　漢方薬は1剤で多様な作用が期待できるマルチプルな薬剤です。したがって、背景にさまざまな要因があるフレイルの病態に対し、その他の薬剤を増やすことなく治療ができると考えられます。実際に人参養栄湯の臨床試験を実施して、改めて医療における漢方の重要性を認識しました。

漢方薬はいろいろな生薬・成分で構成されていますので、西洋薬の多剤併用で懸念される副作用や相互作用もありません。さらに、脳卒中の回復期の治療においては併用している西洋薬を減らすことができる可能性も十分にあります。したがって、脳卒中の急性期の診療において、患者さんの転倒・転落のリスクを考慮していただきながら人参養栄湯を早期から使用する、そのような知識をもって治療を進めていただくことも大切なことだと思います。

Ⅳ　フレイル漢方薬理研究会世話人として

－漢方はこれからの医療にどのように貢献していくとお考えですか。

寺山　西洋医学は近年、大きく進歩したといわれています

が、治療の面では必ずしも進歩しているとは言えないのではないかと思っています。現代医学では、疾患や症状の発症原因のメカニズムがわかれば、自ずと治療法を開発することができます。しかし、たとえ同じ疾患、同じ症状の訴えがあっても、その背景にあるメカニズムは患者さん個々で異なりますし、一つではありません。しかも、現代医学ではそのメカニズムのすべてを探し出す術がありません。結局のところ、長年の臨床医としての経験による勘に頼っています。そして、目の前の患者さんを自身の臨床能力で治療しようとすると、どうしても使用する薬剤数が多くなってしまいます。

現代の医学は“単純化”によって進歩してきましたが、それは進歩の過程における一つのphaseでしかないのではないか、これからやるべきことは、少ない薬剤で患者さん個々に最良のQOLに導くことではないかと思います。しかも、漢方にはそれができる可能性があります。

－漢方はむしろ西洋医学よりも進んだ医学ということですか。

寺山　漢方薬は複数の生薬で構成された、いわゆる複雑系（complex system）です。人参養栄湯は12種類の生薬で構成されていますが、それらが体内に入るとどのように作用するのか、生薬個々の成分に関する科学的解析に加え、個々の成分間での複雑な相互関係を解析することによって、その薬効を科学的に検証できると思います。物事はいろいろな要素がからみあって混とんとしているのだけれども、それぞれの要素間の関係をすべて知ることができれば、この混とんとした集団が何を目指しているかが見えてくるという、いわゆる「カオス理論」の実践です。漢方は、構成されている生薬の相互関係をもとに、長い年月をかけてその薬効が構築されてきたのだと思います。このように考えると、漢方は現代において最も進んだ医療ではないかと考えています。

私は、フレイル漢方薬理研究会の一員として、さらに臨床の専門の立場から、漢方がさらに発展するためにエビデンスレベルの高い情報を発信するお手伝いをしていきたいと思っています。

【参考文献】
1) 厚生労働省: 平成21年度「不慮の事故死亡統計」の概況
2) 松田 潔: 高齢者の外傷. 日老医誌 48: 326-331, 2011
3) 藤川 厚 ほか: 頭部外傷データバンクにおける重症頭部外傷治療の変遷: プロジェクト1998, 2004, 2009 の比較. 神経外傷 36: 37-44, 2013
4) Davenport RJ, et al,: Complications after acute stroke. Stroke 27: 415-20, 1996
5) Langhorne P, et al,: Medical complications after stroke: a multicenter study. Stroke 31: 1223-1229.2000
6) Fhon JR,: Fall and its association with the frailty syndrome in the elderly: systematic review with meta-analysis. Rev Esc Enferm USP; 50: 1005-1013, 2016
7) 石塚直樹 ほか: conjoint分析を用いた入院患者の転倒リスク評価スケールの作成. 岩手医誌 63: 101-110, 2011
8) Oliver D,: Development and evaluation of evidence based risk assessment tool (STRATIFY) to predict which elderly inpatients will fall: case-control and cohort studies. BMJ 315: 1049-1053, 1997
9) Morse JM, et al,: A prospective study to identify the fall-prone patient. Soc Sci Med 28 : 81-86, 1989
10) Dowton JH,: Falls in the Elderly, pp.64-80, 128-130, Edward Arnold , London, 1993
11) 吉村芳弘: 回復期のリハビリテーション栄養管理. 日本静脈経腸栄養学会雑誌 3: 959-966, 2016
12) 寺山靖夫 ほか: 高齢者の転倒に対する人参養栄湯の後方視的研究. phil漢方 78: 16-19, 2019

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部　写真：小林 淳

COMMENT

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
乾　明夫 先生

転倒・骨折は、骨格筋萎縮（サルコペニア）を有する高齢者に大きな問題であり、フレイルの予防と治療の根幹をなしている。筆者らは随分前から、脊椎ストレッチウォーキングを行ってきた。これはメタボ対策としての運動療法のみならず、高齢者の転倒防止を意図したものであり、かかとから着地し、おへそを前に出し、つま先をキックして歩くというものであった。

寺山先生は、脳卒中後の患者さんの転倒・転落防止として、人参養栄湯が効果的であることを証明された。脳卒中後の患者さんは、身体麻痺や廃用性萎縮も加わり、サルコペニア・フレイルが高頻度に認められやすい。寺山先生は、転倒・転落を定量的に評価するスケールを開発され、人参養栄湯が転倒リスクの高い患者さんの転倒を抑制することを証明された。またその効果は、投与2ヵ月後あたりの体重や握力の増加として予測できることも示された。本論文は、臨床医としての優れた観察に基づく重要な知見であり、脳卒中発症後の比較的早期から、食欲促進・栄養状態改善と将来の転倒防止のために、人参養栄湯が開始される必要があろう。

その機序としては、人参養栄湯の成分、とりわけ陳皮・茯苓などによるグレリン－成長ホルモン（GH）－インスリン様成長因子1（IGF-1）を介した、骨格筋蛋白の合成・抗サルコペニア作用が関与しているであろう。