

▶ Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第7回)

明らかにされつつある 人參養栄湯の新たな 可能性

～COPD患者のフレイルに対する
人參養栄湯の有用性～

▶ プロフィール **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

1987年 獨協医科大学 医学部 卒業
1992年 順天堂大学 免疫学講座
1993年 獨協医科大学大学院 医学博士課程 修了
1995年 英国サザンプトン大学 免疫薬理部門留学
2001年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 講師
2007年 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 准教授
2009年 獨協医科大学越谷病院 呼吸器内科 主任教授
2013年 昭和大学 呼吸器・アレルギー内科 主任教授
2016年 昭和大学病院 呼吸器センター長 兼任
2017年 昭和大学病院 内科学講座 講座主任、副院長 兼任
2020年 昭和大学病院 病院長 兼任
現在に至る。

慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary Disease: COPD)は、主に長期の喫煙習慣によって生じる疾患であり、世界的に主要な死亡原因の1つである。しかし、疾患認知度の低さから、多くの患者は治療介入される時点ですでに重症化しているだけでなく、高頻度にフレイル・プレフレイルを合併することから、その対策は急務である。

「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 教授の相良博典先生は、フレイルに広く使用されている人參養栄湯に注目され、COPD患者のフレイルへの介入方法の一つとして検討を重ねておられる。

「フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く」の第7回は、相良博典先生に今般公表されたご自身の研究成果を踏まえ、フレイルを伴うCOPDに対する人參養栄湯の有用性と、これからのCOPD診療における人參養栄湯の可能性をお伺いした。

I COPDの現状と問題点

Ⅰ—COPDの死亡者数は減少の傾向がなかなか見えません。

相良 慢性閉塞性肺疾患(Chronic Obstructive Pulmonary

Disease: COPD)は世界における死亡原因の第3位にもなっています¹⁾。わが国においても喫煙率は低下していると言われていたものの、COPDの有病率と死亡率が未だに高く、今後もさらに増加することが予想されています。近年、長時間作用性抗コリン薬(LAMA)や長時間作用性 β_2 刺激薬(LABA)などの有効な治療薬が登場したにもかかわらず、

明らかにされつつある人參養栄湯の新たな可能性～COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～



未だに18,000人/年の方が亡くなっておられます²⁾。

COPDの大きな問題点は、受診率が低く大半の患者さんが未診断で適切な治療を受けていないことです。COPDの患者数は530万人と推定されていますが³⁾、その9割近くはCOPDの潜在患者さんなのです。そのような方の多くは、呼吸機能が低下し重症化してからようやく医療機関を受診されるのですが、その時点からの治療介入では、破壊された肺胞がもとに戻ることはありません。実際に、医療機関を受診された時点ですでに重症化しており、“なんで今まで放っておいたの?”と思わず言いたくなるような患者さんも珍しくないのです。

COPDのもう一つの問題点は、併存症が多いことです。心疾患、糖尿病、脂質異常症や骨粗鬆症など何らかの併存症を有する割合は97.7%で、53.5%は4つ以上の併存症を有しているとの報告もあります⁴⁾。言うなれば、COPDは病気の宝庫なのです。しかも併存症の病態は多彩で、その中には、身体活動性の低下に伴ううつ症状、四肢筋力の低下に伴う筋萎縮などもあり、さらに運動能力が低下することで患者QOLは低下するというように、フレイルが大きな問題となっています。

このほかにも、COPDはとくに増悪した場合に膨大な医療費がかかることから、医療経済においても大きな負担となっています。

―なぜ、COPD患者さんは受診率が低いのですか。

相良 背景には、COPDの認知度の低さがあります。COPDの発症原因の大半は喫煙であり、喫煙を始めてからCOPDの発症までに凡そ20～30年を要します。その間に呼

吸機能は徐々に低下し、咳や痰、息切れなどの症状が現れているのですが、“年のせい”と見過ごされてしまっているのです。

身体活動性は20～30歳をピークに、その後40歳を過ぎる頃には著しく低下が進みますが、呼吸困難の出現よりも早期に生じることに加え⁵⁾、わが国は世界的にも非活動的な人種であるという特徴があります⁶⁾。つまり、動かないから息苦しさはわかりにくいことが、受診の遅れ、診断の遅れの要因にもなっています(図1)。患者さんは症状が慢性化すると医療機関を受診されますが、症状が間歇的にしか現れない状態ではなかなか受診されません。

また、他の診療科を受診した患者さんが“息切れ”を訴えるため肺機能を検査したところ、COPDが疑われて呼吸器内科に紹介されるケースもかなりあります。循環器内科や消化器内科に比べて呼吸器内科の専門医が少ないことやスパイロメータの普及率が低いこともあり、X線やCTで肺の異常が指摘された時点ではCOPDがかなり進行している状態ということもあります。

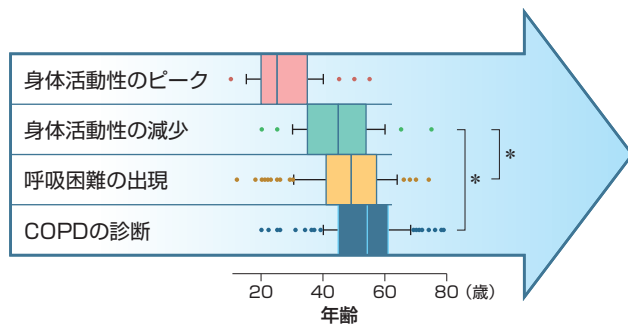
―COPDの認知度を高めるための啓発活動の必要があります。

相良 平成25年度から開始された「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」では、COPDをがん、循環器疾患、糖尿病と並んで対策を必要とする主要な生活習慣病として取り上げており、25%の認知度(平成23年度)を10年後には80%にすることを目標に掲げています⁷⁾。

医療機関での普及・啓発およびCOPD患者さんの拾い上げも必要です。病院当たりの呼吸器専門医数が多い都道府県ではCOPD死亡者数は少ないとの報告があることから⁸⁾、

図1 | COPDにおける身体活動性

身体活動性の低下は、呼吸困難やCOPDの診断よりも早期に生じる



対象: COPD患者129名(平均年齢61歳)、SHS (Sedentary healthy subjects) 29名(平均年齢61歳)

方法: COPD患者およびSHSにおいて、生存期間PAをQUANTAPシステムを用いて比較した。COPDおよびSHSを有する患者は、肺機能、運動および四頭筋耐久性試験を受け、身体活動性レベルにおける3軸加速度計とVoorripsアンケートで評価した

※: $p < 0.001$, Mann-Whitney U-test
Gouzi F, et al.: Arch Phys Med Rehabil 92: 1611-1617, 2011

医療機関での普及・啓発活動の必要性が窺えます。

また、GOLD(Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease)の重症度分類⁹⁾で、たとえStage Iであっても患者さんは息切れを感じています。また、息切れの訴えがなくても、“階段や坂道をのぼるときに苦しい”“早く歩く人と一緒に歩くと苦しい”とおっしゃる方がかなりいらっしゃいます。単に“調子はどうですか”とお聞きするだけでなく、丁寧な問診によってCOPDを拾い上げることも必要です。

ーCOPDの診断の遅れは患者さんの予後にどのように影響しますか。

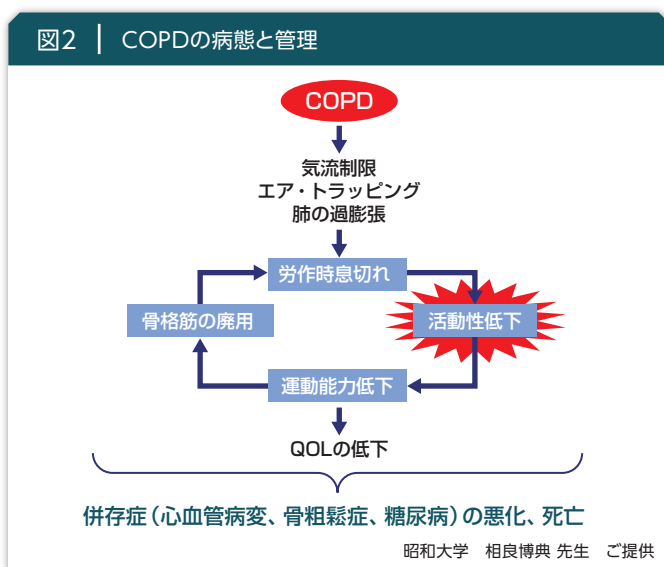
相良 先に述べたようにCOPDによる労作時の息切れがあると、患者さんの活動性は低下し、運動能力の低下によって骨格筋の廃用性萎縮をきたし、さらに動けなくなることからQOLの低下、さらには種々の併存症をきたすというような悪循環に陥ります(図2)。

しかも、COPDの患者さんにおいて最も有意な予後不良の予測因子は「身体活動性レベル」であると報告されています¹⁰⁾。つまり、動けなくなるほどQOLは低下し、生命予後も悪化してしまうことから、COPD患者さんの身体活動性の改善が重要なのです。

II COPDとフレイルとの関係

ーCOPD患者さんにおけるフレイルとの関係について解説をお願いします。

相良 COPDとフレイルの関係について検討したメタ解析



結果によると、COPD患者さんのプレフレイルの割合は56%、フレイルの割合は19%と高率であり、さらにフレイルを合併することで死亡率は4倍になると報告されています¹¹⁾。また、フレイルを伴うCOPD患者さんは入院期間が長期化し、生存日数も短くなるとの報告など¹²⁾、COPDとフレイルとの関係について検討された報告が多数あります。

しかも、フレイルを合併しているCOPD患者さんは急性増悪のリスクが高く予後も不良であるだけでなく、増悪を頻回に繰り返すことでCOPDの予後は不良となることから¹³⁾、フレイルから脱却するための治療介入、さらにはフレイルをきたさないための予防的な介入が非常に重要です。

ーフレイル対策の一つに患者さんの栄養状態の改善があると思います。

相良 2018年に改定された『COPD(慢性閉塞性肺疾患)診断と治療のためのガイドライン(第5版)』では「栄養管理」が取り上げられており、栄養評価、栄養治療の重要性が示されています。また、COPD患者さんに対する栄養療法の有用性を検討したメタ解析結果では、痩せ型のCOPD患者さんで体重増加に有効であるとの報告があります¹⁴⁾。

しかし、食事指導による栄養状態の改善にはどうしても限界があることから、われわれは食欲を高めるための取り組みを始めました。

III COPD患者のフレイルに対する人参養栄湯の効果

ー食欲を高めるためにどのようなことから取り組みましたか。

相良 われわれが注目したのは、古来より食欲不振や疲労倦怠感などの症状改善を目的に広く用いられており、近年ではフレイルに対する有用性が広く報告されている人参養栄湯です。

症例は76歳の男性です。55年間の喫煙歴(40本/日)があり、69歳時にCOPDと診断され、72歳時には在宅酸素療法が導入されています。COPD治療に使える薬剤はすべて使用していましたが、経時的に心身の衰弱が進行しました。身体的脆弱性に対しては、教育入院で運動リハビリテーションや呼吸リハビリテーションを施行し、精神的脆弱性に対しては精神科も併診し抗不安薬が処方されましたが効果はありませんでした。

そこで人参養栄湯の投与を開始したところ、驚くことに投与開始半年後には体重、筋肉量が増加し、動くようになったため体脂肪率はわずかに減少しました(図3：次頁参照)。

明らかにされつつある人參養栄湯の新たな可能性～COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～

さらに、基本チェックリスト、QOL(COPD Assessment Test Score: CAT)、抑うつ(HADS-D)、不安(HADS-A)のいずれのスコアも改善するというように(図4)、人參養栄湯の劇的な効果を確認し¹⁵⁾、人參養栄湯によるCOPDの増悪の抑制と生命予後の改善が期待できる可能性が示されました。ざっくばらんな言い方をすれば“ものすごく効いた”というのが実感です。

ー多症例での比較試験を行っておられますが、その結果のご紹介をお願いします。

相良 さらに、フレイル状態のCOPD患者さんに対する人參養栄湯の臨床的効果を確認するために前向きは無作為化比較対照試験を行いました¹⁶⁾。

対象は、当科外来に通院中で①65歳以上、②COPDと診断され気管支拡張療法が開始された、③Brinkman指数が200以上、フレイル・プレフレイルが存在する患者さん68例です。無作為に人參養栄湯投与群と従来治療群(人參養栄湯非投与)に割り付け、人參養栄湯投与群にはクラシエ人參

養栄湯7.5g/日(分3)を投与し、24週間後に評価しました。主要評価項目は基本チェックリスト、副次評価項目はQOL(CAT)、食欲(Simplified Nutritional Appetite Questionnaire: SNAQ)、抑うつ(HADS-D)、不安(HADS-A)とし、それぞれのベースラインから24週間後のスコアの変化量としました。解析対象は人參養栄湯投与群31例、従来治療群31例でした。

その結果、基本チェックリストは人參養栄湯投与群で改善傾向(p=0.09)がみられ(図5)、副次評価項目についてはいずれの項目においても両群間で有意差が認められました(図6～9)。

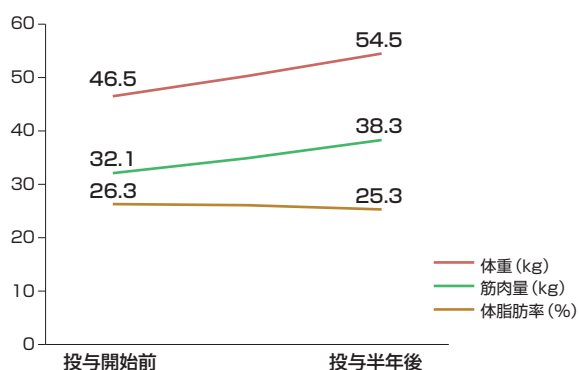
基本チェックリストの改善傾向がみられただけでなく、驚くことにCOPDのコントロール状態を評価するCATが有意に改善しました。COPD患者さんのQOLは経年的に低下しますが、人參養栄湯の服用によって患者さんのQOLが明らかに向上していることが確認されたのです。さらに、人參養栄湯の服用によって食欲が増進しただけでなく、身体活動性が向上したために不安や抑うつが改善したことも特筆すべき結果でした。人參養栄湯の安全性については、投与期間中に本剤が原因と考えられる下痢症状を4例に認めましたが重篤な有害事象はありませんでした。

今回の検討結果から、人參養栄湯はフレイル状態のCOPD患者さんのQOL低下、食欲不振、精神的脆弱性などを包括的に改善する効果が期待できることが明らかとなりました。

ー人參養栄湯はCOPD治療に欠くことのできない治療薬と言えると思います。

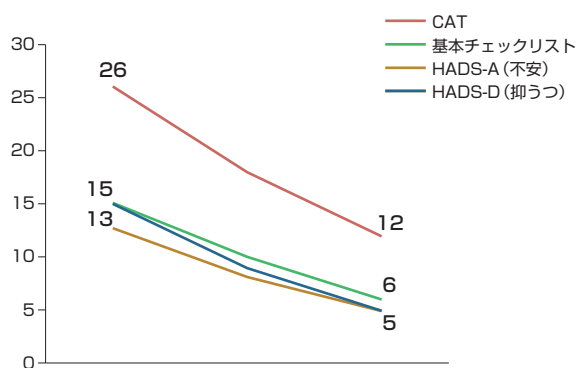
相良 COPDの患者さんはフレイルをきたしやすいことから、COPD患者さんのフレイルからの脱却、さらにはCOPDの予後の改善を図るために人參養栄湯は欠くことの

図3 | 治療経過 ー体重・筋肉量・体脂肪率ー



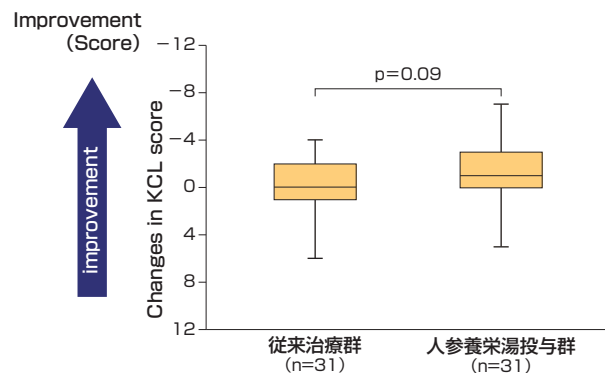
Hirai K, Sagara H, et al.: Front Nutr. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.

図4 | 治療経過 ー基本チェックリスト・CAT・HADS-A・HADS-Dー



Hirai K, Sagara H, et al.: Front Nutr. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.

図5 | 基本チェックリスト スコアの比較



Wilcoxon signed rank test. 人參養栄湯投与群 vs 従来治療群
Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.

できない薬剤であると考えています。

今後は、プレレイルの段階から人參養栄湯を使用することでフレイルを予防できるか、さらには人參養栄湯の効果を年単位で評価し、人參養栄湯の継続服用がCOPDの増悪の抑制に寄与するかどうかとも検討したいと考えています。とくに、急性増悪を抑制する効果が確認できれば、人參養栄湯はCOPD患者さんにとって福音ともいえる薬になると思います。

IV フレイル漢方薬理研究会の世話人として

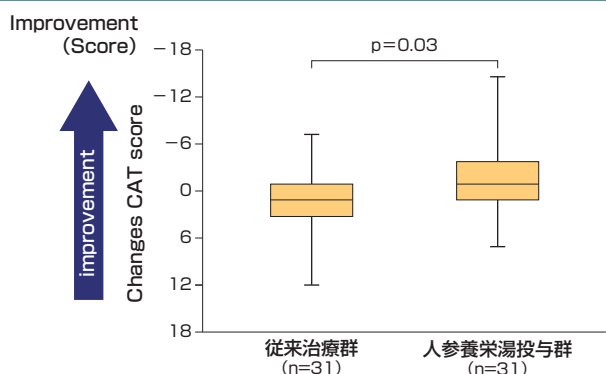
「一フレイル漢方薬理研究会への期待をお聞かせください。」

相良 フレイル漢方薬理研究会にはいろいろな領域の基礎・臨床の先生が世話人として参画され、それぞれのご専門領域からフレイルの病態と介入方法について議論と検討を続けています。このような環境の中でディスカッションをさせていただきながら、われわれがまとめた臨床試験データに対してもご助言や今後の研究の参考にしたいコメント



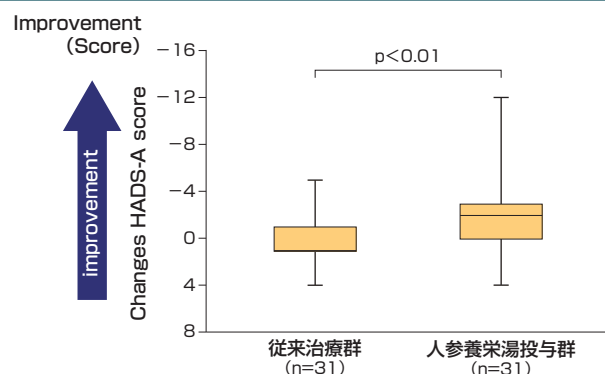
を数多くいただき、何よりも私自身の思考の幅が広がったことを実感しています。

図6 | QOL(CATスコア)の比較



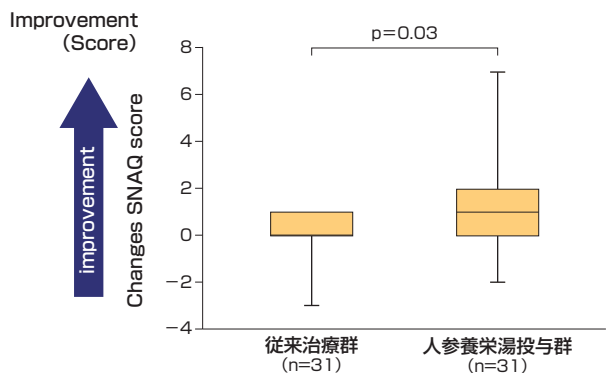
Wilcoxon signed rank test, 人參養栄湯投与群 vs 従来治療群
Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med. 2020 Jun 17.
doi: 10.1089/acm.2020.0083.

図8 | 不安(HADS-Aスコア)の比較



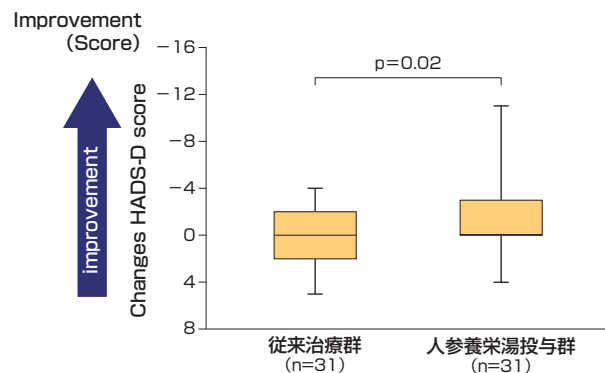
Wilcoxon signed rank test, 人參養栄湯投与群 vs 従来治療群
Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med. 2020 Jun 17.
doi: 10.1089/acm.2020.0083.

図7 | 食欲(SNAQスコア)の比較



Wilcoxon signed rank test, 人參養栄湯投与群 vs 従来治療群
Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med. 2020 Jun 17.
doi: 10.1089/acm.2020.0083.

図9 | 抑うつ(HADS-Dスコア)の比較



Wilcoxon signed rank test, 人參養栄湯投与群 vs 従来治療群
Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med. 2020 Jun 17.
doi: 10.1089/acm.2020.0083.

明らかにされつつある人參養栄湯の新たな可能性～COPD患者のフレイルに対する人參養栄湯の有用性～

ご紹介したように、現在はCOPDのフレイルに対する人參養栄湯の臨床的な検討を進めていますが、さらに基礎の先生との共同研究なども含め、多彩な臨床像を呈するフレイルに対して多面的なアプローチが進められることで、これからの医療に大きく貢献できる非常に有意義な研究会であると思っています。

―最後に、読者の諸先生へのメッセージをお願いします。

相良 医学部で漢方医学の教育が取り入れられるようになって、以前に比べると医療現場における漢方の認知度は非常に高まっています。これからはさらに、西洋医学と東洋医学の融合が重要です。たとえば患者さんの診察において、現れている症状と検査結果だけではなく、東洋医学における“四診”を大切にしながら、いろいろな角度から患者さんの背景から考えなければいけないという、いわば医療の原点に戻ることも必要だと思います。私自身が、フレイル漢方薬理研究会に参加させていただいたことで、患者さんにとって何がベストなのか、患者さんの病型がどのようなところからできているか、治療方針はどうあるべきかを再度、見直すべき必要性があることを改めて勉強させていただきました。

まだ、漢方治療の経験が浅い諸先生にも、まずは西洋薬と同じような感覚で漢方薬を一度使ってみていただいて、その効果を実感していただきたいと思います。漢方理論が難しいから漢方診療の入り口は狭いとお感じの先生もいらっしゃると思いますが、決してそのようなことはありません。

COPDに限らず、日常診療において人參養栄湯も含めて使われるべき漢方薬が使われていない疾患は数多くあると思います。しかも、漢方という有力な選択肢が増えることは医師だけでなく、患者さんにとっても有用であることを是非、実感していただきたいと思います。

【参考文献】

- 1) World Health Organization: The 10 leading causes of death in the world. [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/]
- 2) 厚生労働省 人口動態統計 2019年
- 3) Fukuchi Y, et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004
- 4) Vanfleteren LE, et al.: Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 728-735, 2013
- 5) Gouzi F, et al.: Evidence of an early physical activity reduction in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Arch Phys Med Rehabil*. 92: 1611-1617, 2011
- 6) Hallal PC, et al.: Global physical activity levels: surveillance progress, pitfalls, and prospects. *Lancet*. 380: 247-257, 2012
- 7) https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/top.html
- 8) 山谷隆雄 ほか: わが国における気管支喘息および慢性閉塞性肺疾患死亡率－呼吸器専門医数および呼吸器内科教授在籍との関係. *日医雑誌* 141: 2003-2007, 2012
- 9) The Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. Available from: <http://www.goldcopd.org/>
- 10) Waschki B, et al.: Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest* 140: 331-342, 2011
- 11) Marengoni A, et al.: The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Chest* 154: 21-40, 2018
- 12) Kennedy CC, et al.: Frailty and Clinical Outcomes in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Am Thorac Soc* 16: 217-224, 2019
- 13) Galizia G, et al.: Role of clinical frailty on long-term mortality of elderly subjects with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Aging Clin Exp Res* 23: 118-125, 2011
- 14) Ferreira JM, et al.: Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000998. doi: 10.1002/14651858.CD000998.pub3, 2012
- 15) Hirai K, Sagara H, et al.: Improvement in Frailty in a Patient With Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease After Ninjin'yoeito Therapy: A Case Report. *Front Nutr*. 2018 Sep 4;5:71. doi: 10.3389/fnut.2018.00071. eCollection 2018.
- 16) Hirai K, Sagara H, et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for chronic obstructive pulmonary disease patients with frailty. *J Altern Complement Med*. 2020 Jun 17. doi: 10.1089/acm.2020.0083.

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真：山下裕之

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

宋の時代に著された和剤局方(1107-1110年)には、人參養栄湯の適応を次のように著されている。「積勞虚損、四肢沈滞、骨肉酸疼、吸々トシテ気少ナク、行動喘噎、小腹拘急、腰背強痛、心虚驚悸、咽乾キ唇燥キ、飲食味無ク陽陰衰弱、悲憂慘戚、多臥少起、久シキ者ハ積年、急ナル者ハ百日、漸ク瘦削ニ至ル。五臓ノ氣竭シ、振振スベキコト難キヲ治ス。又肺ト大腸ト俱ニ虚シ、咳嗽下利、嘔吐、痰涎ヲ治ス。」当時から、息切れ、咳嗽、痰涎などの呼吸器症状にも使われてきたことがわかる。

相良先生たちはこの人參養栄湯を、高率にプレフレイル・フレイルを合併する慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者に投与し、そのフレイル状態を心身共に改善することを明らかにされた。サルコペニア(骨格筋萎縮)・QOL(CAT)や食欲(SNAQ)、不安・抑うつ(HADS)の改善は、それぞれが原因でも結果でもあり、身体的・精神心理的・社会的フレイルと分けられる病態を、総合

的に改善したものであろう。素晴らしいご発表であり、古来よりの適応が、時代を越えて証明されたわけでもある。

以前より、COPDの30%は悪液質を呈することが知られてきた(Corie Lok 09 December 2015, Nature News)。悪液質は重症のサルコペニアを呈し、栄養療法がそれほど有効でないところから、薬物の開発応用が進められてきた。がん悪液質は人參養栄湯のよい適応であり、食欲不振・サルコペニア・体重減少の改善がみられることが報告されている(Aomatsu N et al.: *Front Nutr* 2020: 榊・乾、医学のあゆみ 2020)。悪液質とフレイルは重なり合う病態であり、いずれも人參養栄湯で改善することは重要な知見であろう。

今後のダブルブラインド法を含めた人參養栄湯研究の推進と、この漢方のエビデンスの世界に、一人でも多くの先生方がお入り頂くことを願うばかりである。