

# フレイルを合併する骨粗鬆症女性に 人參養榮湯が有効であった4症例

社会福祉法人恩賜財団 済生会みすみ病院 整形外科(熊本県) 西口 雅彦

骨粗鬆症患者では加齢や低身体活動、体重減少、認知機能低下など、フレイルの潜在的なリスク因子が多いことから、しばしばフレイルを合併している。フレイルは日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下を招き、転倒や要介護、死亡リスク上昇とも関連することから、その予防対策は重要な課題となっている。フレイルを合併した骨粗鬆症女性に人參養榮湯を投与し、フレイル症状の改善や下肢筋力、骨密度の上昇が認められた症例を経験した。

**Keywords** 骨粗鬆症、フレイル、人參養榮湯、ロコモスキャン、下肢筋力

## 緒言

フレイルは加齢に伴う様々な機能変化や予備能力低下によって健康障害に対する脆弱性が亢進した状態とされ、筋力、運動機能、生理機能の減衰を特徴とする<sup>1, 2)</sup>。フレイルは日常生活動作(ADL)や生活の質(QOL)の低下を招き、転倒や骨折、要介護、死亡リスクの上昇とも関連することから<sup>3)</sup>、その予防対策は重要な課題となっている。一方、骨粗鬆症患者では加齢や低身体活動、体重減少、認知機能低下など、フレイルの潜在的なリスク因子が多いことから、しばしばフレイルを合併している<sup>4, 5)</sup>。骨粗鬆症による骨折リスクの上昇は、要介護状態のリスクをさらに高めることが考えられ、超高齢社会を迎えるわが国において、フレイルと骨粗鬆症の合併は今後ますます注目が集まると予想される。しかしながら、現状そうしたフレイル合併骨粗鬆症に対する治療法の選択肢は少なく、新たな介入方法の確立が求められる。

人參養榮湯は気血双補の代表的な補剤であり、古くから疲労倦怠や食欲不振などフレイルを示唆する症状に使用されている。今回、フレイルを合併した骨粗鬆症女性に対して人參養榮湯を投与し、フレイル症状の改善や下肢筋力、骨密度の上昇が認められた症例を経験したので報告する。

## 症例1 80歳 女性

**【現病歴】** 腰痛、右膝関節痛が悪化し当科を受診。67歳で早期胃癌の手術歴あり。X線検査ではKL(Kellgren-Lawrence)分類グレード1で可動域制限や水腫は認めな

かった。MRIでは内側半月板の変性と膝窩部嚢腫を認めた。

**【使用薬剤】** デノスマブ皮下注、沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム配合錠

**【検査所見】** 身長161.9cm、体重49.8kg、BMI 19.0kg/m<sup>2</sup>、SMI 6.2kg/m<sup>2</sup>。下肢筋力値250N、握力23.2kg、基本チェックリスト(KCL)12点。腰椎骨密度0.893g/cm<sup>2</sup>、股全体骨密度0.762g/cm<sup>2</sup>、腰椎YAM値78%、股全体YAM値79%。Hb 12.3g/dL、Ca 9.2mg/dL、Cr 0.64mg/dL、eGFR 66.4mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ALP 210U/L、CRP 0.1mg/dL。

SMIの測定には生体電気インピーダンス(BIA)法を用いた。下肢筋力(膝伸展筋力)の測定にはアルケア社ロコモスキャンを、握力の測定にはデジタル握力計をそれぞれ使い、左右の最大値を指標とした。KCLは厚生労働省が介護予防事業推進を目的に作成した問診票(合計25点)で、先行研究では0~3点を健常、4~7点をプレフレイル、8~25点をフレイルと定義される<sup>6)</sup>。GE社DXA(Dual energy X-ray absorptiometry)で腰椎L1-4および股全体の骨密度(YAM値)を測定した。

**【経過】** KCLの点数からフレイルと診断し、クラシエ人參養榮湯エキス細粒7.5g/日の投与を開始した。各検査所見の人參養榮湯投与前及び投与6ヵ月後の推移を表に示す。体重は1.9kg増加し、SMIは0.2 kg/m<sup>2</sup>増加した。下肢筋力値は30N増加し、握力は2.7kg低下した。KCLは7点低下しフレイルからプレフレイルに改善した。腰椎および股全体骨密度はそれぞれ0.051g/cm<sup>2</sup>、0.024g/cm<sup>2</sup>増加し、腰椎および股全体YAM値はそれぞれ4%、3%増加した。現在も内服継続し、毎朝元気に散歩を行えている。

## 症例2 90歳 女性

【現病歴】 自転車で転倒し左股関節を受傷し、左大腿骨転子部骨折により前医に入院、骨接合術を受ける。その後、術後リハビリ目的で当院に転院。

【使用薬剤】 デノスマブ皮下注、エルデカルシトールカプセル

【検査所見】 身長145.0cm、体重50.7kg、BMI 24.1kg/m<sup>2</sup>、SMI 5.1kg/m<sup>2</sup>。下肢筋力値102N、握力18.3kg、KCL 11点。腰椎骨密度0.557g/cm<sup>2</sup>、股全体骨密度0.500g/cm<sup>2</sup>、腰椎YAM値48%、股全体YAM値52%。Hb 11.7g/dL、Ca 9.3mg/dL、Cr 0.73mg/dL、eGFR 55.6mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ALP 334U/L。

【経過】 KCLの点数からフレイルと診断し、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の投与を開始した。各検査所見の人参養栄湯投与前及び投与6ヵ月後の推移を表に示す。体重は0.8kg増加し、SMIは0.1kg/m<sup>2</sup>増加した。下肢筋力値は21N増加し、握力は0.4kg増加した。KCLは4点低下しフレイルからプレフレイルに改善した。腰椎および股全体骨密度はそれぞれ0.023g/cm<sup>2</sup>、0.045g/cm<sup>2</sup>増加し、腰椎および股全体YAM値はそれぞれ2%、5%増加した。現在も内服継続し、コロナ禍で外出と運動の機会が減っているものの歩行は自立している。

## 症例3 77歳 女性

【現病歴】 腰背部痛が悪化し当科を受診。第8・10胸椎圧迫骨折の既往歴があり、前医でビスフォスフォネート製剤の投薬を受けていたが閉院となり治療を中断していた。MRIで第5胸椎に新鮮圧迫骨折を認めた。

【使用薬剤】 デノスマブ皮下注、沈降炭酸カルシウム/コレカルシフェロール/炭酸マグネシウム配合錠

表 各検査所見の人参養栄湯投与前後の推移(症例1~4)

	症例1		症例2		症例3		症例4	
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前	投与後
体重(kg)	49.8	51.7	50.7	51.5	46.2	48.5	58.6	62.5
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19.0	19.7	24.1	24.5	20.0	21.0	26.0	27.7
SMI(kg/m <sup>2</sup> )	6.2	6.4	5.1	5.2	5.5	5.5	6.0	6.0
下肢筋力値(N)	250	280	102	123	159	215	331	408
握力(kg)	23.2	20.5	18.3	18.7	13.4	14.8	13.5	13.8
KCL(点)	12	5	11	7	14	-	19	7
腰椎骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	0.893	0.944	0.557	0.580	0.807	0.856	0.768	0.789
股全体骨密度(g/cm <sup>2</sup> )	0.762	0.786	0.500	0.545	0.568	0.585	0.558	0.561
腰椎YAM値(%)	78	82	48	50	70	74	67	68
股全体YAM値(%)	79	82	52	57	59	61	58	58

【検査所見】 身長152.0cm、体重46.2kg、BMI 20.0kg/m<sup>2</sup>、SMI 5.5kg/m<sup>2</sup>。下肢筋力値159N、握力13.4kg、KCL 14点。腰椎骨密度0.807g/cm<sup>2</sup>、股全体骨密度0.568g/cm<sup>2</sup>、腰椎YAM値70%、股全体YAM値59%。Hb 13.4g/dL、Ca 9.2mg/dL、Cr 0.5mg/dL、eGFR 73.4mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ALP 230U/L。

【経過】 KCLの点数からフレイルと診断し、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の投与を開始した。各検査所見の人参養栄湯投与前及び投与6ヵ月後の推移を表に示す。体重は2.3kg増加し、SMIは変化がなかった。下肢筋力値は56N増加し、握力は1.4kg増加した。KCLは人参養栄湯投与後の値は未測定であった。腰椎および股全体骨密度はそれぞれ0.049g/cm<sup>2</sup>、0.017g/cm<sup>2</sup>増加し、腰椎および股全体YAM値はそれぞれ4%、2%増加した。現在も内服継続し、新規骨折の発生はなく、自分で車の運転を行いADLは自立できている。

## 症例4 81歳 女性

【現病歴】 自宅で転倒し右股関節を受傷し、右大腿骨転子部骨折により前医に入院、骨接合術を受ける。その後、術後リハビリ目的で当院に転院。

【使用薬剤】 アレンドロン酸ナトリウム水和物錠、エルデカルシトールカプセル

【検査所見】 身長150.1cm、体重58.6kg、BMI 26.0kg/m<sup>2</sup>、SMI 6.0kg/m<sup>2</sup>。下肢筋力値331N、握力13.5kg、KCL 19点。腰椎骨密度0.768g/cm<sup>2</sup>、股全体骨密度0.558g/cm<sup>2</sup>、腰椎YAM値67%、股全体YAM値58%。Hb 13.0g/dL、Ca 9.2mg/dL、Cr 0.4mg/dL、eGFR 110.7mL/min/1.73m<sup>2</sup>、ALP 76U/L。

【経過】 KCLの点数からフレイルと診断し、クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日の投与を開始した。各検査所見の人参養栄湯投与前及び投与6ヵ月後の推移を表に示す。

す。体重は3.9kg増加し、SMIは変化がなかった。下肢筋力値は77N増加し、握力は0.3kg増加した。KCLは12点低下しフレイルからプレフレイルに改善した。腰椎および股全体骨密度はそれぞれ0.021g/cm<sup>2</sup>、0.003g/cm<sup>2</sup>増加し、腰椎YAM値は1%増加し、股全体は変化がなかった。現在も内服継続し、平地では杖なし歩行を行いADLは自立できている。

内服期間中、いずれの症例も人参養栄湯に起因すると考えられる副作用は認められなかった。

## 考 察

今回、骨粗鬆症患者にフレイル症状の改善を目的に人参養栄湯を投与した結果、4症例全てで体重、下肢筋力値、腰椎および股全体の骨密度が増加した。加えて、症例1、2でSMIが増加し、症例2～4で握力が増加し、症例1、2、4ではKCLスコアの低下を認めフレイルからプレフレイルに改善した。本症例で体重増加に至った要因として、人参養栄湯が有する食欲増進作用が寄与した可能性があり、実際内服期間中は食欲の低下もなく維持できていた。人参養栄湯は視床下部弓状核のグレリン応答性/非応答性NPYニューロンの活性化<sup>7)</sup>、グレリン分泌促進作用<sup>8)</sup>が報告されており、これらの作用が寄与したと考えられる。

ロコモスキャンによる女性の下肢筋力の平均値は国内3,617名(男性1,692名、女性1,925名、年齢20～89歳)を対象に実施された先行研究によると、60歳代で405N、70歳代で340N、80歳代で267Nと報告されている<sup>9)</sup>。症例1～3の下肢筋力は開始時いずれも同年代の平均値よりも低値を示していたが、投与後にはいずれも増加傾向を示し、症例1では同年代の平均値を上回った。一方、症例4は開始時から同年代の平均値を超えていたものの、投与後にさらなる下肢筋力の増加を認めた。加齢に伴う筋力低下は特に下肢に生じやすく、下肢筋力の低下は起居・移動動作を始めとするADLの低下や歩行能力の低下を招き、転倒リスクの増加に繋がるとされる<sup>10)</sup>。転倒による骨折をきっかけにフレイルが進行すれば、要介護状態に陥り、患者の予後は悪化する<sup>3)</sup>。そのため、本症例のような高齢骨粗鬆症患者において、下肢筋力が維持・向上する臨床的な意義は大きいと考える。先行研究ではリハビリ利用中の高齢者に人参養栄湯を6ヵ月間投与したところ、下肢筋力の指標である等尺性膝伸筋筋力が有意に改善したと報告されており<sup>11)</sup>、本結果を裏付けるものである。人参養栄湯は廃用性筋萎縮モデルマウスにおいて、筋肉合成関連因子であるIGF-1の

血中濃度の上昇やmTORおよび4E-BP1のリン酸化の促進を介して、尾部懸垂による後肢のヒラメ筋の萎縮を軽減したと報告されている<sup>12)</sup>。構成生薬の五味子は運動ラットの持久力とエネルギー代謝を改善し、骨格筋においてエネルギー代謝の制御因子であるPGC-1 $\alpha$ 発現を増加させることが示されている<sup>13)</sup>。人参養栄湯はこれらの機序を介して、筋力低下を改善したと考えられる。

今回、人参養栄湯によりフレイル症状が改善し、下肢筋力、骨密度の上昇を認めた症例を経験したことから、人参養栄湯はフレイル合併骨粗鬆症に対する治療法の一つとして有用であると考えられた。

## 【参考文献】

- 1) 荒井秀典: 総説 フレイルの意義. 日老医誌 51: 497-501, 2014
- 2) Morley JE, et al.: Frailty consensus: A call to action. J Am Med Dir Assoc 14: 392-397, 2013
- 3) Ensrud KE, et al.: A comparison of frailty indexes for the prediction of falls, disability, fractures, and mortality in older men. J Am Geriatr Soc 57: 492-498, 2009
- 4) Rolland Y, et al.: Frailty, osteoporosis and hip fracture: Causes, consequences and therapeutic perspectives. J Nutr Health Aging 12: 319-330, 2008
- 5) Yoshimura N, et al.: Do sarcopenia and/or osteoporosis increase the risk of frailty? A 4-year observation of the second and third ROAD study surveys. Osteoporos Int 29: 2181-2190, 2018
- 6) Satake S, et al.: Validity of the Kihon Checklist for assessing frailty status. Geriatr Gerontol Int 16: 709-715, 2016
- 7) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. Neuropeptides 75: 58-64, 2019
- 8) 千葉殖幹 ほか: 抗がん剤使用に伴う食欲不振に対する人参養栄湯の効果およびその機序. phil漢方 80: 22-25, 2020
- 9) Narumi K, et al.: Quadriceps muscle strength reference value as index for functional deterioration of locomotive organs: Data from 3617 men and women in Japan. J Orthop Sci 22: 765-770, 2017
- 10) 田中真一 ほか: 地域在住高齢者の下肢筋力がバランスおよび動作能力へ及ぼす影響—足関節底屈筋力および大腿四頭筋力との関連—。ヘルスプロモーション理学療法研究 3: 163-167, 2014
- 11) 香山恭範 ほか: 高齢者のリハビリテーションにおける人参養栄湯の効果. phil漢方 78: 26-27, 2019
- 12) Takemoto R, et al.: Disuse muscle atrophy-improving effect of ninjin'yoeito in a mouse model. Neuropeptides 90: 102199, 2021
- 13) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 $\alpha$  expression in the skeletal muscle of exercised rats. J Med Food 17: 28-35, 2014