

フレイル・サルコペニアを併存する COPD患者における人参養栄湯の効果

東濃中央クリニック(岐阜県) 大林 浩幸

全身性炎症疾患としての慢性閉塞性肺疾患(COPD)は様々な併存症を伴うが、中でも特にフレイル・サルコペニアはCOPD増悪の負のスパイラル形成に関わり、より効果的なCOPD治療を目指す上で看過できない。プライマリーケア領域では多くのCOPD患者の診療に携わるが医療資源に限界があり、フレイル・サルコペニアに有効な十分な呼吸リハビリテーションの実施が困難な場合があり、他の治療法が求められている。今回、COPD患者に生じるフレイル・サルコペニアに対し、人参養栄湯が有効であった症例を経験したので報告する。

Keywords 人参養栄湯、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、フレイル、サルコペニア

全身性炎症疾患としてのCOPD

慢性閉塞性肺疾患(COPD)とは、日本呼吸器学会COPD診断と治療のガイドライン第6版(2022)によれば、「タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することなどにより生ずる肺疾患であり、呼吸機能検査で気流閉塞を示す」慢性炎症性の肺疾患である¹⁾。本邦ではCOPD患者数は少なくとも530万人以上と推定されるが²⁾、その中心的な患者層は高齢者となるため、加齢とともに増加する高血圧症や糖尿病などの生活習慣病から、骨粗鬆症、うつ病や不眠症など様々な疾患が併存することが多い^{3, 4)}。そのメカニズムの一つとして、タバコの有毒ガスにより肺内に過剰に生じたIL-6やTNF- α などの炎症性サイトカインが血流を介して全身の臓器に至り、異常炎症を惹起し(spillover説)、その結果、様々な併存症が生じると考えられている⁴⁾。そのため、今日ではCOPDを単に呼吸器系疾患の範疇に留めておくのではなく、全身性炎症疾患の一部として捉える流れとなっている。実臨床現場でより効果的なCOPD治療を目指すために、咳や痰、呼吸困難など典型的な呼吸器症状のみならず、全身倦怠感、食欲不振、体重減少(やせ)、うつ状態など、様々な虚弱変化(フレイル)への対応が不可欠である。

COPDに併存するフレイル・サルコペニア

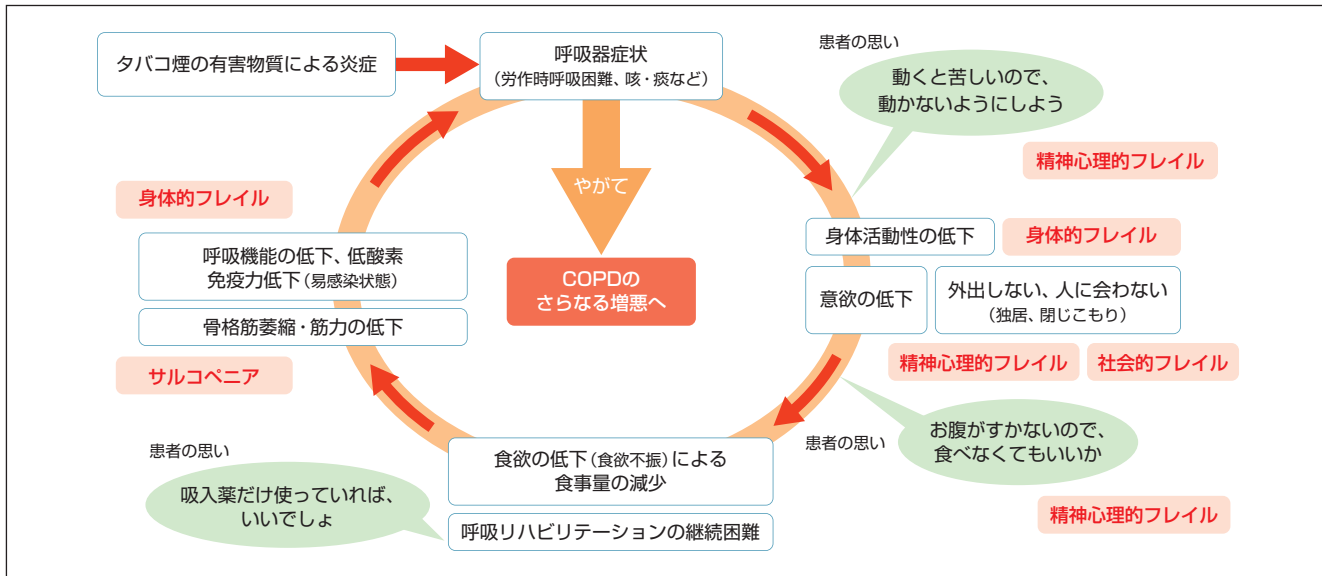
フレイルとは、2014年日本老年医学会が高齢者の「虚弱: Frailty」を「フレイル」と提唱したことに始まり、加齢に伴う筋力や心身の活力が低下した前介護状態を呼ぶ。

フレイルは、身体的フレイル、精神心理的フレイル、社会的フレイルと互いに影響し合う3つの要素から構成される。特に、COPD患者ではフレイルを併存する率が高く⁵⁾、3要素のフレイルが密接に影響し合い、COPDをより悪化させる負のスパイラルを形成する(図1)。さらに、COPDでは、身体的フレイルの悪化が進み、骨格筋量低下を伴うサルコペニアを認めることも多い⁶⁾。図2に示すように、COPD病期(重症度)進行に伴い、骨格筋量の低下を認める⁷⁾。フレイルやサルコペニアの併存は、COPD患者で看過できない深刻な課題であり、その進行予防と改善のため、積極的な呼吸リハビリテーションが推奨されてきた。しかし、COPD患者の日常診療を行う施設はプライマリーケア領域が大半という本邦の現状があり⁸⁾、これらの施設では十分なリハビリ設備やスタッフなど医療資源が十分でないこともあり、治療継続が困難な場合がある。著者はこの呼吸リハビリテーション不足を補い、さらにその効果を高める他の治療法がないか、これまで模索してきた。

なぜCOPD患者に人参養栄湯を用いるか

漢方医学において、フレイルとは健康の範囲にあるが病気に近い身体や心の状態で、未だ病にならざる(未病)の一面である。この未病に対し、体に不足している生命維持のエネルギー(気)を補う補気剤を用いる。滋養強壯で知られている十全大補湯は、補気作用を有する四君子湯(人参・朮・甘草・茯苓)、補血作用を有する四物湯(当帰・芍薬・川芎・地黄)に、肺気を補う黄耆、心血を補う桂皮の10種類の生薬から成る気血双補薬であるが⁹⁾、この川芎を除き、

図1 フレイル・サルコペニア併存によるCOPD増悪の負のスパイラル（イメージ図）



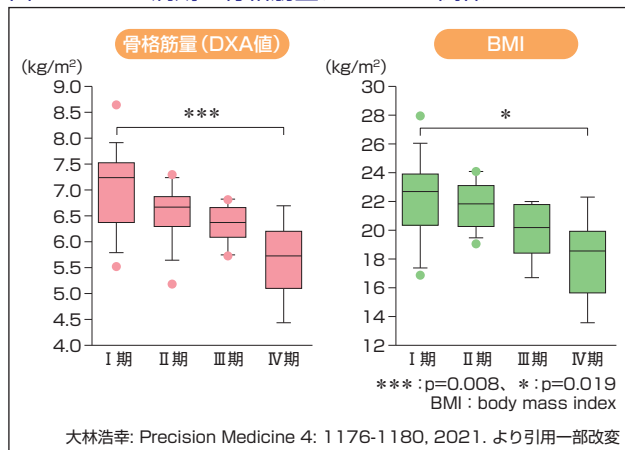
五味子、遠志、陳皮を加えた12種類の生薬からなる気血双補剤が人参養栄湯である。五味子は止咳・化痰作用、遠志は止咳・化痰作用と安神作用も有し、黄耆とともに用いる陳皮は肺気を補い脾を健とする作用があり⁹⁾、フレイルやサルコペニアを併存するCOPD患者に対し、より効果が期待できる。

今回、COPD患者に生じるフレイル・サルコペニアに対し、人参養栄湯が有効であった症例を提示する。当院では患者の利便性が高い1日2回投与型のクラシエ人参養栄湯エキス細粒(KB-108) (1包装3.75g) (以下、人参養栄湯)を用いた。

症例1 サルコペニアを併存する3期(重症) COPD患者

87歳男性。身長171.9cm、体重50.7kg、BMI17.2kg/m²。9年前～咳と痰、労作時呼吸困難を主訴に受診。喫煙歴：20本/日 20歳から約45年間。現在、吸入ステロイド薬/長時間作用性β2刺激薬/長時間作用性抗コリン薬(ICS/LABA/LAMA)の3成分配合吸入薬を使用し、呼吸器症状がほぼ無い安定状態を維持するが、FEV1.0% (1秒率) 42.9%、%FEV1.0 (対予測値1秒率) 46.4%と低肺機能状態である。逆流性食道炎(GERD)も併存する。最近、全身倦怠感、食欲不振、やる気が出ない、足腰が弱った、呼吸

図2 COPD病期と骨格筋量、BMIとの関係



も一層苦しくなったとの多彩な訴えが頻回にあり、フレイル状態の悪化と診断し、表(次頁参照)に示す項目を計測した。Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)のサルコペニア診断基準¹⁰⁾を満たし、Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)装置(型式Horizon A、HOLOGIC社製)で測定した全身骨格筋量は4.40kg/m²(<7.0kg/m²)と著明な減少を認めた。すでに様々な内服薬を服用している中であっても、高齢患者にとって漢方薬は比較的受け入れられやすい。そこで、全身倦怠感を主訴に人参養栄湯を開始した。投与前、4週間後、8週間後の握力、膝伸展力、COPD Assessment Test (CAT)¹¹⁾等の測定項目の推移を表(次頁参照)に示す。投与8週間では歩行状態の改善は認

表 人參養榮湯投与前後の握力、膝伸展力、COPD Assessment Test (CAT)等の推移

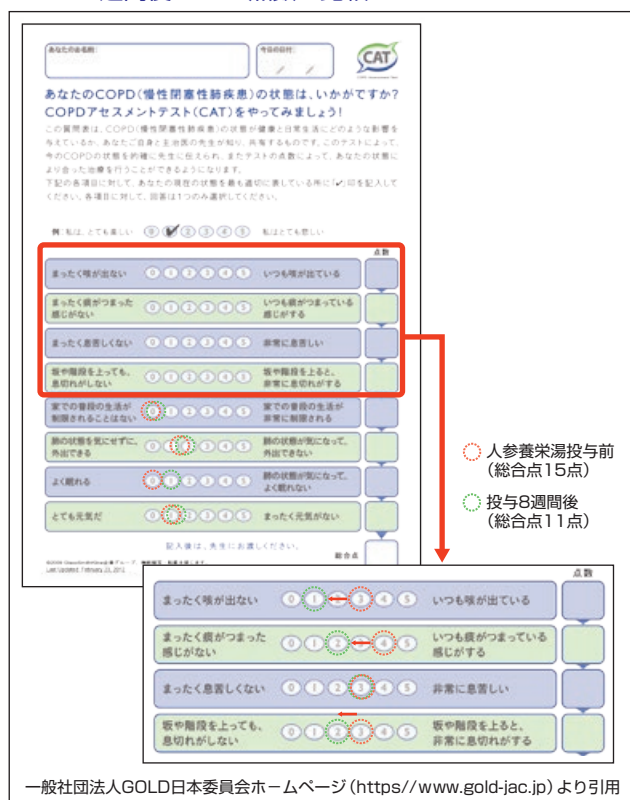
		投与前	4週間後	8週間後
症例1	握力(右) (kg)	11.0	13.0	13.0
	握力(左) (kg)	12.0	16.0	16.0
	膝伸展力(右) (kg)	11.0	14.3	16.4
	膝伸展力(左) (kg)	11.2	18.3	14.8
	歩行速度 (m/s)	0.39	0.27	0.28
	CAT (点)	30	30	26
症例2	握力(右) (kg)	36.0	40.0	33.0
	握力(左) (kg)	36.0	35.0	35.0
	膝伸展力(右) (kg)	41.0	54.8	54.1
	膝伸展力(左) (kg)	32.4	47	49.2
	歩行速度 (m/s)	1.50	1.65	1.77
	6分間歩行距離 (m)	540	593	636
	CAT (点)	18	19	16

CAT : COPD Assessment Test

【参考】

- Asian Working Group for Sarcopenia(AWGS)2019の診断基準とカットオフ値
- ① 骨格筋量(DXA測定値) : 男性 7.0kg/m²、女性 5.4kg/m²
 - ② 握力 : 男性 <28kg、女性 <18kg
 - ③ 歩行速度 : <1.0m/s

図3 症例3における、人參養榮湯投与前と8週間後のCAT点数の比較



めなかったが、手足の筋力が向上し、CAT点数も改善傾向を認めた。8週間後の診察時に主訴である全身倦怠感の改善を認め、今後さらなる改善が期待でき、現在投与継続中である。

症例2 フレイルを併存する3期(重症) COPD患者

65歳男性。身長160.6cm、体重44.7kg、BMI17.3kg/m²。5年前〜咳と痰、労作時呼吸困難を主訴に受診。喫煙歴：20本/日 20歳から約40年間。FEV1.0%：44.3%、%FEV1.0：39.2%にて、3期(重症)COPDと診断し、現在、ICS/LABA/LAMA配合吸入薬を用い、安定した呼吸状態を維持している。しかし、最近全身疲労感が強く、やる気が出ないとの訴えがあり、人參養榮湯を提示し服用を開始した。本症例はAWGSのサルコペニア診断基準を満たさなかったが、DXA装置による全身骨格筋量は5.66kg/m²(<7.0kg/m²)と筋肉量の減少を認め、身体的フレイル状態であった。人參養榮湯投与4週間後に全身疲労感の改善とともに下肢筋力が増加し、8週間後の6分間歩行距離は約100m伸び(表)、身体活動性の向上を認めた。

症例3 うっ血性心不全と生活習慣病を併存する COPD患者

89歳男性。COPDにうっ血性心不全、高血圧、高脂血症等の生活習慣病を併存し、ICS/LABA配合吸入薬とともに、降圧剤や心不全治療薬など複数の内服薬を使用中である。FEV1.0%：74.7%、%FEV1.0：118.0%と比較的良好な呼吸機能を保つが、咳や痰、呼吸困難の症状が完全に取り切れない状態であった。全身倦怠感の主訴もあり、人參養榮湯を投与したところ、図3に示すように、8週目にCATの改善を認め、同時に全身倦怠感も改善を認めた。本例では人參養榮湯に含まれる五味子や遠志の止咳・化痰作用が効果的に現れた例と考えられた。

なお、これら提示した3症例において、人參養榮湯投与による有害事象は認めなかった。

考 察

なぜ、人参養栄湯はCOPDに併存するフレイル・サルコペニアに効くのか？ その答えを導くヒントとなる基礎的研究が数件ある。Miyamotoらは、4週齢の雄C57BL/6マウスに1日1回60分間12週間の喫煙曝露を行うCOPDモデルを作り、餌への人参養栄湯の添加の有無がCOPDに合併する骨格筋障害にどのように影響するかを検討した¹²⁾。その結果、人参養栄湯添加群では筋肉のミトコンドリアの生合成・機能向上に関わる因子であるPGC-1 α の発現が筋肉内で有意に上昇し、筋肉量が低下するサルコペニアに対し、有効である可能性が示唆された。また、高橋はフレイルの実験モデルであるヒト早発性老化症候群モデルのクロトーマウスを用い検討した¹³⁾。その結果、人参養栄湯はマウスの生存期間を延長し、様々な加齢変化が軽減した。大澤らは、がん悪液質モデルマウスに生じる骨格筋減少に対し、人参養栄湯が有効であることを報告した¹⁴⁾。近年、COPD患者を対象に検討したHiraiらの報告によれば、人参養栄湯投与群は対照群と比較し、CAT点数が有意に改善し¹⁵⁾、今回提示した症例報告と矛盾しない。

厚生労働省の人口動態統計によれば、2020年のCOPD死亡者数は16,125名であり、2010年からの10年間16,000~18,000名の高水準で推移しており、より踏み込んだ治療が必要である。吸入療法を核とした従来のガイドライン治療には限界があり、実臨床現場での呼吸リハビリテーション不足を補い、さらに強化する薬物療法が求められる。本稿で示した人参養栄湯はその有力な候補の一つとなりうる漢方薬と考える。

〔参考文献〕

- 1) 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6版作成委員会: COPD診断と治療のためのガイドライン第6版 9-10, 2022
- 2) Fukuchi Y. et al.: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458-465, 2004
- 3) Smith MC, et al.: Epidemiology and clinical impact of major comorbidities in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 9: 871-888, 2014
- 4) 大林浩幸: 慢性閉塞性肺疾患と併存症. *日内会誌* 107: 999-1006, 2018
- 5) Alessandra M, et al.: The Relationship Between COPD and Frailty: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *CHEST* 154: 21-40, 2018.
- 6) Bone AE, et al.: Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis* 14: 85-99, 2017
- 7) 大林浩幸: COPD病期と、骨粗鬆症およびサルコペニアとの関連性の検討. *Precision Medicine* 4: 1176-1180, 2021
- 8) 大林浩幸ほか: COPD早期診断のためのプライマリケア領域におけるスパイロキアラパンの成果. *日呼吸誌* 3: 372-379, 2014
- 9) 高山宏世: 腹証図解 漢方常用処方解説 [改訂版]. 東洋学術出版社
- 10) Chen LK, et al.: Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 consensus update on sarcopenia diagnosis and treatment. *J Am Med Dir Assoc* 21: 300-307.e2, 2021
- 11) Jones PW, et al.: Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 34: 648-654, 2009.
- 12) Miyamoto A et al.: Ninjin'yoeito Ameliorates Skeletal Muscle Complications in COPD Model Mice by Upregulating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ Coactivator-1 α Expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 27: 3063-3077, 2020
- 13) 高橋隆二 ほか: 人参養栄湯のマウス生存期間および老化表現型への影響. *日本心療内科学会誌* 22: 16-19, 2018
- 14) 大澤匡弘 ほか: がん悪液質モデルの骨格筋減少に対する人参養栄湯の効果. *日本心療内科学会誌* 22: 93-100, 2018
- 15) Hirai K et al.: Usefulness of Ninjin'yoeito for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients with Frailty. *J Altern Complem Med* 1-8, 2020. DOI: 10.1089/acm.2020.0083.