

phil漢方

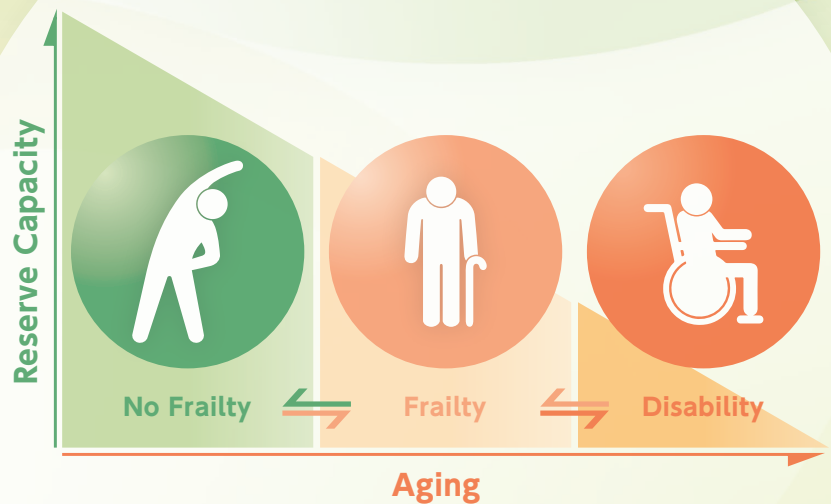
フレイル特集号

No. 95

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く(第10回)

フレイル治療のこれからと 人參養栄湯による治療介入の可能性



漢方臨床レポート

- 脳神経内科領域でのフレイル患者に対する人參養栄湯の影響
- フレイルに対する人參養栄湯の影響を各種のスコアから観察した5例
- 人參養栄湯の大腿骨近位部骨折の術後経過における栄養指標の改善効果
【文献レビュー】
- 高齢者のフレイルに対する人參養栄湯の長期投与 -症例報告-
- 血液透析患者の腎性貧血におけるHb変動に対する人參養栄湯の予備的検討

Special Interview

フレイル漢方薬理研究会 世話人に聴く (第10回)

フレイル治療のこれからと 人参養栄湯による治療介入の可能性 … 3

フレイル漢方薬理研究会 / 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 漢方薬理学講座 乾 明夫

漢方臨床レポート

脳神経内科領域でのフレイル患者に対する 人参養栄湯の影響 … 10

医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 脳神経センター 寺山 靖夫

フレイルに対する人参養栄湯の影響を 各種のスコアから観察した5例 … 14

熊本赤十字病院 総合内科 加島 雅之

人参養栄湯の大腿骨近位部骨折の 術後経過における栄養指標の改善効果 … 18

野上厚生総合病院 整形外科・高齢者脆弱性骨折治療センター 松本 卓二

【文献レビュー】

高齢者のフレイルに対する 人参養栄湯の長期投与 -症例報告- … 22

医療法人向坂医院 向坂 直哉

血液透析患者の腎性貧血における Hb変動に対する人参養栄湯の予備的検討 … 26

医療法人 癒水会 会津クリニック 玉木 信

(2023年7月発行) ISSN 1347-6882

株式会社
メディカルパブリッシャー
〒102-0073
東京都千代田区九段北1-8-3
カサイビルII

編集委員 川越 宏文
多久島 康司

フレイル治療の これからと 人參養榮湯による 治療介入の可能性



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

高齢化が急速に進行しているわが国において、予防医学の立場から注目されているのがサルコペニアを基礎としたフレイル(frailty)である。

現代医学の発展は目覚ましく、多くの疾患に細胞老化が関与することが明らかとなり、細胞老化の制御により様々な疾患をまとめて予防・治療し、健康寿命を延長させようとする新たなアプローチが試みられている。そのような状況において『最強の補剤』である人參養榮湯は、フレイル対策のフロントランナーとして大きな期待が寄せられている。

そこで『フレイル漢方薬理研究会』の代表世話人としてもご活躍の乾明夫先生に、ご専門のお立場から「フレイル治療のこれからと人參養榮湯による治療介入の可能性」について語っていただいた。

フレイル治療のこれからと人参養榮湯による治療介入の可能性



I フレイルに注目することの意義について

— 高齢化の進行に伴いフレイルが社会的にも大きく注目されています。

乾 高齢化が急速に進行しているわが国において、健康な状態と要介護状態の間に位置する「フレイル」は社会的にも大きな問題となっています。要介護状態に進むことは個々のQOLの著しい低下にとどまらず、医療経済を大きく圧迫することからも、その対策は急務です。

一方でフレイルは、適切に介入することで健康な状態に戻る可逆性の病態ですから、フレイルの病態を健康な状態に戻すことが重要となります。

— フレイルがあることの弊害について教えてください。

乾 フレイルは各種の疾患において、合併症や入院・手術・予後の独立した危険因子であることが明らかにされています。たとえば、炎症性腸疾患 (IBD) の患者さんにフレイルがあると、免疫抑制剤や生物学的製剤による治療時の感染症リスクの増加、治療反応性の低下、病態の増悪、入院や手術の増加、さらには生命予後にも大きく影響することが示されています¹⁾。

癌についても、フレイルは重要な独立した危険因子であることが指摘されています。消化器癌 (肝胆・膵・大腸直腸) 術後の患者さんでフレイルがあると、術後合併症、入院・ICU 期間延長、生命予後にも影響することが報告されています^{2, 3)}。

このようにフレイルは多くの疾患における重要な独立した危険因子であることから、適切な介入が重要となります。

II フレイルの診断と現況について

— フレイルの評価方法についても検討が進んでいます。

乾 フレイルの評価方法については様々な方法が提唱されています。

Friedらは、①体重減少、②疲労感、③活動度の低下、④身体機能の減弱、⑤筋力低下の5項目のうち3項目以上が該当する場合を「フレイル」と分類するCHS基準を示しました⁴⁾。さらに国際悪液質学会では「活動度の低下」を「疾患の集簇 (5つ以上)」とし、基礎疾患のないフレイルから基礎疾患が集簇した重篤なフレイルまでがあることを指摘しています⁵⁾。

わが国ではCHS基準をもとに、『2020年改訂 日本版CHS 基準 (J-CHS基準)』が作成されました⁶⁾。

— わが国では基本チェックリストが広く用いられています。

乾 フレイルはサルコペニアを主徴とした心身のシンドロームであり、身体的フレイルだけでなく、精神・心理的フレイルと社会的フレイルがあります。身体的フレイルはサルコペニアがその根幹にありますし、社会的フレイルは閉じこもりや孤立・孤食などの出現、精神・心理的フレイルは抑うつや認知機能の低下があります。とくに「うつ」はサルコペニアの促進因子であり、フレイルの悪循環を形成してしまいます。

そこで作られたのが「基本チェックリスト」(KCL)です。これは高齢者がご自身の生活や健康状態を振り返り、心身の機能の衰えをチェックするツールです。平成18年度の地域支援事業の開始に伴い、要介護状態となる恐れの高い虚弱な状態にある65歳以上の方を把握する事業のために、厚生労働省より提示されました。現在では後期高齢者医療制度で行われているフレイル検診で広く用いられています。

— フレイルへの介入方法としていろいろな取り組みがなされています。

乾 フレイルの予防・治療には行動修正療法が重要であり、その一つが運動介入です。高齢者 (平均年齢87歳) のサルコペニアの治療に運動療法が効果的な手段であることは30年近くも前に報告されています⁷⁾。また、昨今のコロナ禍における運動量の低下は免疫能の低下をきたし、老化関連疾患の増加、死亡率の上昇、フレイルの増加、ウイルス・細菌

感染の増加、ワクチン応答性の低下などをきたしますが、運動介入によって身体活動量を増加させることで、これらに対する改善効果が得られるとの報告もあります⁸⁾。

栄養状態がフレイルと関連することから栄養介入も重要です。たとえば癌悪液質においてBCAA(分枝鎖アミノ酸)などが試行されてきましたが、最近では地中海食の十分な摂取がフレイル発症の抑制に有効であることが指摘されています⁹⁾。

Ⅰ フレイルへの介入方法の検討も進んでいますか。

乾 老化のプロセスと加齢に伴う疾患との関連の解明が進んでいます。すなわち、「ゲノム不安定」「ミトコンドリア機能異常」「エピゲノム変化」「テロメア短縮」「幹細胞老化」「腫瘍形成」「代謝異常」など細胞の老化が組織・臓器の老化、器官の老化、そして最終的には個体の老化につながるものが指摘されています¹⁰⁾。

現在、老化そのものを予防・治療することによるフレイルの改善として、幹細胞、遺伝子、抗老化薬(Geroprotector)などが検討されています。

Ⅲ フレイル漢方薬理研究会の成果について

Ⅰ フレイル漢方薬理研究会は着実に研究成果を発信されています。

乾 「フレイル漢方薬理研究会」は人參養栄湯のフレイル病態への応用により高齢者医療のさらなる発展に寄与することを目的に、2016年11月に発足しました。すでに世話人の先生方のご尽力によって着実に研究成果が報告されています(図1)。

誌面に開示できる内容には限りがありますので、余すところなくご紹介することはできませんが、フレイルへの介入手段としての人參養栄湯の可能性について、基礎・臨床のあらゆる角度から検討が進められています。

今後の本研究会から発信する情報に是非、ご注目いただきたいと思います。

図1 | フレイル漢方薬理研究会の概要(主な実績)

世話人(所属)	研究概要	文献
大澤 匡弘 先生 帝京大学 薬学部	人參養栄湯は癌悪液質の根幹をなすインスリン抵抗性を改善する。人參養栄湯はstat3シグナルを抑制、AMPKの改善を介してタンパク合成系を回復し、サルコペニアを改善する可能性を示された。	Ohsawa M, et al.: Front Pharmacol. 2018
加島 雅之 先生 熊本赤十字病院 総合内科	急性期疾患の回復期のフレイル症例に対する人參養栄湯の有効性について報告された。	Kashima M.: Front Nutr. 2021
櫻井 孝 先生 国立長寿医療研究センター	地域在住高齢者の体組成の変化が認知機能に及ぼす影響の縦断的な検討で、除脂肪量および筋肉量減少と認知機能低下の関連が認められ、炎症性マーカーやマイオカインの関与が示唆されている。	
上園 保仁 先生 東京慈恵会医科大学	食欲促進系に対する人參養栄湯の効果について検討され、人參養栄湯と構成生薬の陳皮が視床下部の食欲促進性オレキシン1受容体発現ニューロンの活性化を介して食物摂取行動を増加させる可能性を明らかにされた。	Miyano K, et al.: Front Nutr. 2020
磯濱 洋一郎 先生 東京理科大学 薬学部	癌の微小環境下におけるMDSC(骨髄由来免疫抑制細胞)に対する人參養栄湯の作用と、責任生薬の同定について検討されている。	
相良 博典 先生 昭和大学 医学部	フレイル・プレフレイル状態のCOPD患者に対する人參養栄湯の効果を検証したランダム化比較試験で検討し、人參養栄湯の有効性を示された。	Hirai K, et al.: J Altern Complement Med. 2020
寺山 靖夫 先生 健育会 湘南慶育病院	高齢者の転倒に対する人參養栄湯の後方視的研究において、人參養栄湯は転倒のハイリスク患者の転倒回数の減少と、転倒減少群において体重・握力が有意に増加したことを報告された。	寺山靖夫 ほか: phil漢方 78:16-19, 2019
丸中 良典 先生 一財 京都工場保健会	人參養栄湯は間質液pHを上昇し、低下していたインスリンの受容体結合能が改善したことを報告され、人參養栄湯のインスリン抵抗性に対する新たな作用機序を明らかにされた。	Hosogi S, et al.: Front Nutr. 2018
矢田 俊彦 先生 関西電力医学研究所	電気生理学的に人參養栄湯の作用メカニズムを検討され、グレリン応答性/非応答性の弓状核NPYニューロンを活性化すること、さらにグレリン応答性/非応答性のCa ²⁺ チャンネルが異なることを報告された。	Goswami C, et al.: Neuropeptides. 2019 Goswami C, et al.: Front Nutr. 2020
高橋 隆二 先生 クラシエ製薬株式会社	人參養栄湯はKlotho欠損マウスを用いた検討でオーバーオールの改善効果を有すること、廃用性筋萎縮モデルマウスを用いた検討で筋合成系を介してヒラメ筋重量が有意に改善すること、抗がん剤治療に伴う骨格筋萎縮にも有効であることを示された。	Amitani H, et al.: Front Pharmacol. 2022 Takemoto R, et al.: Neuropeptides. 2021 千葉殖幹 ほか: phil漢方 83: 23-27, 2021

フレイル治療のこれからと人参養栄湯による治療介入の可能性

IV フレイルへの介入方法としての 人参養栄湯の可能性について

— 人参養栄湯の歴史においてフレイル病態にどのように
応用されてきましたか。

乾 人参養栄湯の古典を紐解くと、人参養栄湯はまさに『最

図2 人参養栄湯の歴史的適応：フレイル病態
— 最強の補剤としての人参養栄湯 —

衆方規矩

【医聖】曲直瀬道三 (1507~1594)

- 大病の後正気疲れ、心神恍惚し面色悪しく、喜んで忘れ喜んで臥す者を治す
- 按ずるに気血虚して、諸症に変ずる者は、証を問わず、脈を論ぜず、但、此の湯を用いて諸症悉く退く、その効、甚だ多し。
- 一人傷寒を患い已に癒えて後、眉髪脱落し、面色悪しく、杖扶けるに非れば歩行しがたき事年餘予、此の湯を與ること三十餘帖にし毛髮生じ、能く歩履す。五十貼を服し本にかえる。

漢方と漢薬

矢数道明 (1905~2002)

腫瘍の壊症、悪液質の傾向あるものに用ゆ

療治経験筆記

津田玄仙 (1737~1809)

人参養栄湯の適応

- | | |
|-----------------------|------------------------------|
| ① 毛髪墮落 毛髪の脱落 | ⑤ 心悸不眠 動悸がして眠れない |
| ② 顔色無沢 顔色に艶がない | ⑥ 周身枯渋 全身の皮膚がかさつく |
| ③ 忽々喜忘 集中力がなくなり健忘する | ⑦ 爪枯筋澁 爪が固くなって割れる筋肉に潤いがなくて攀る |
| ④ 只淡不食 口がまずく味がせず食欲がない | ⑧ 爪枯筋澁 爪が固くなって割れる筋肉に潤いがなくて攀る |

強の補剤』であり、フレイルの介入に最も適する薬剤であると言えます(図2)。「医聖」とも称される曲直瀬道三は『衆方規矩』において、気血両虚の場合は人参養栄湯が第一選択薬であると記しています。

津田玄仙は『療治経験筆記』において、人参養栄湯の適応について、あたかも老化を思わせるような病態を述べています。

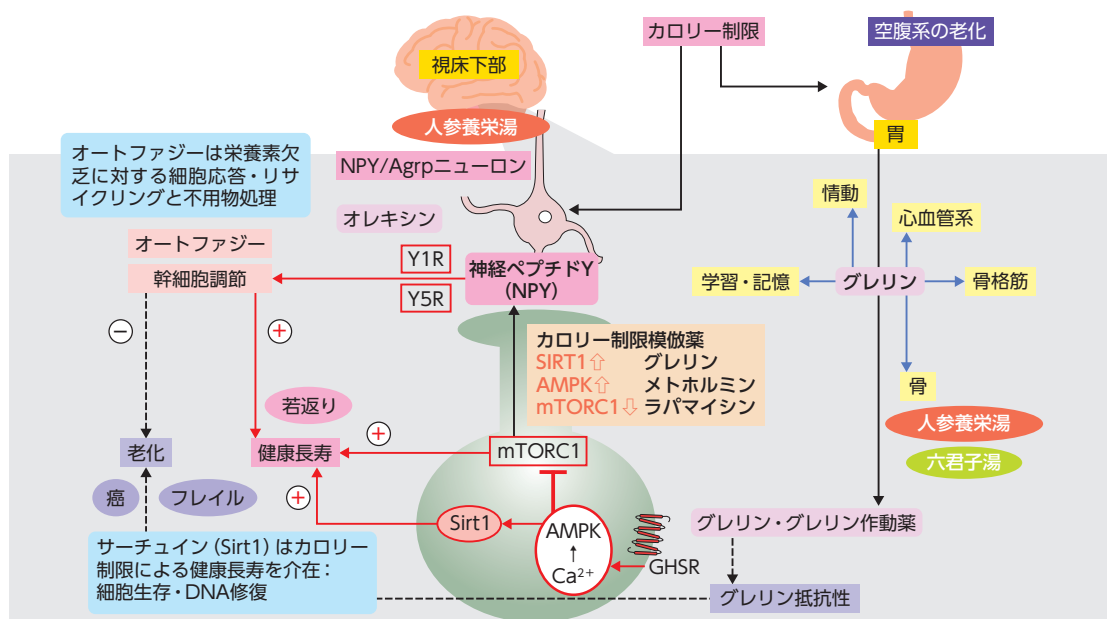
— フレイルに対する人参養栄湯の有効性についてご紹介をお願いします。

乾 人参養栄湯の効能・効果は「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」であり、いずれもフレイルに関わるような症状です。つまり、疾患を問わずに患者さんの訴える症状で使用できますし、フレイルの早期からの治療介入が可能です。

たとえば、クラシエ人参養栄湯エキス細粒の特定使用成績調査の結果によると、人参養栄湯の24週間投与によって「要介護状態の危険性」(KCLの項目1~20の合計点 ≥ 10 点)の患者割合が有意に低下し、「うつ予防・支援必要」(KCLの項目21~25の合計点 ≥ 2 点)の点数の有意な低下が認められています¹¹⁾。さらに、フレイル相当(KCLの合計点 ≥ 8 点)の方が有意に減少しました¹²⁾。つまり、フレイルの方の多くが“非フレイル化”したのです。

この結果は患者さん個々におけるメリットはもちろんのこと、社会的に医療保険制度においても非常に大きな意味があります。

図3 人参養栄湯によるグレリン・NPY空腹軸活性化



— 人參養榮湯はフレイル治療に有用な薬剤ですね。

乾 人參養榮湯は気血兩虚を補う代表処方として、身体的フレイルを呈する患者さんに対する有効性を示す報告はこの他にも多数あります。

さらに、「うつ」はフレイルの強力な促進因子ですが、相良先生のCOPD患者さんを対象とした臨床試験では、人參養榮湯が「不安」「抑うつ」スコアを有意に改善したことを報告されています¹³⁾。これは、人參養榮湯がフレイルの悪循環を断つことを示唆していると言ってよいと思います。

— 現在明らかにされている人參養榮湯の作用メカニズムについて解説をお願いします。

乾 人參養榮湯の作用の根幹をなすのは、胃から放出されるグレリンと視床下部に存在する神経ペプチドY (NPY) 空腹軸です。グレリン-NPY空腹系は、個体や種族維持の根幹を担ってきた食欲・体重調節系であり、進化の長い歴史の中にあっては、飢えに応答する役割を有してきました。しかし、この空腹系の老化がフレイル発症の引き金となる重要な要因の一つであるということが言えると思います。

そして、人參養榮湯がグレリン-NPY空腹系に作用していることが、種々の検討からも明らかにされています(図3)。



しかし、いずれの疾患も細胞老化が関与しており、老化因子のKOマウスでこれらが改善する、あるいはセノリティクス(老化細胞除去)が有効であり、抗老化薬(Geroprotector)によってこれらの疾患を一網打尽にしようという流れがあります(図4)¹⁶⁾。

ここで人參養榮湯に目を向けると、人參養榮湯は例示した加齢性疾患に対して有効であることを裏付ける臨床研究が、既に報告されていることに注目したいと思います。

V これからのフレイル研究の方向性・フレイルへの取り組みについて

— 人間の寿命が延伸し続けるとフレイルはより大きな課題となってきます。

乾 これからのフレイル研究において大きくかかわってくるのが人間の寿命です。「人の老化は105歳で停止する」¹⁴⁾「人間の限界寿命は150歳であり、この限界ラインを超えることは難しい」¹⁵⁾と述べている研究者もいます。いずれにせよフレイルの存在、そして加齢性疾患の存在がより大きな問題として想定されます。

細胞老化が関与する加齢性疾患には、緑内障、肺線維症、動脈硬化、肝硬変、腎硬化症、2型糖尿病、悪液質、サルコペニア、骨関節炎など様々ですが、現代の医療においてはそれぞれの疾患に対する個別の治療が行われています。

図4 | 細胞老化が関与する加齢性疾患と人參養榮湯

疾患	老化マーカー	p16/p53KOマウス	セノリティクス	文献
緑内障	✓			Liton et al.: 2005
肺線維症	✓		✓	Yanai et al.: 2015 Schafer et al.: 2017
動脈硬化	✓		✓	Uryga and Bennett, 2016 Childs et al.: 2016
肝硬変	✓	✓	✓	Krizhanovsky et al.: 2008 Kim et al.: 2013 Ogrodnik et al.: 2017 Wiemann et al.: 2002
腎硬化症	✓		✓	Melk et al.: 2003, 2004 Baker et al.: 2016
2型糖尿病	✓	✓		Chen et al.: 2009 Helman et al.: 2016
悪液質	✓	✓	✓	Berry et al.: 2017 Xu et al.: 2015 Baker et al.: 2016
サルコペニア	✓	✓	✓	Sousa-Victor et al.: 2014 Cosgrove et al.: 2014 Chang et al.: 2016
骨関節炎	✓		✓	Price et al.: 2002 Kuyinu et al.: 2016 Jeon et al.: 2017

McHugh D, et al.: J Cell Biol 217: 65-77, 2018(改変)

フレイル治療のこれからと人参養栄湯による治療介入の可能性

— フレイルのバイオマーカーの研究も進んでいると思います。

乾 フレイル・サルコペニアのバイオマーカーについては、骨格筋由来のバイオマーカーが探索され、特に癌悪液質のバイオマーカーが応用されています。また血中クレアチニン/シスタチンC比の臨床的有用性も示唆されています。そのほかにもアルブミン・ヘモグロビン・IL-6/TNF- α や、Sirt1、Sirt2、Sirt3もフレイルのバイオマーカーとして報告されています¹⁷⁾。

このように最近では、老化そのもののマーカーを見出そうという流れがあります。

— 人間の老化に人参養栄湯はどのように関与しますか。

乾 老化の特徴として、「ゲノムの不安定性」「テロメアの短縮」「タンパク質の恒常性の喪失」「栄養感知機能の調節不全」「ミトコンドリアの機能低下」「細胞老化」「幹細胞の枯渇」「細胞間ネットワークの変化」「エピジェネティックな変化」の9つが提案されています¹⁸⁾。

現在はIGF-1、SIRT1、GDF-15、IL-6、CRP、TNF- α が老化/フレイルのバイオマーカーではないかと言われていています。中でも炎症と栄養感知機能の調節不全がフレイルと最も関連しているのではないかと、そしてこのようなバイオマーカーの縦断研究ならびに介入しうるメカニズム解析研究から介入の手段を見つけていくことが必要となってきます。

実際に老化の9つの特徴の多くに、現在明らかにされている人参養栄湯の作用を当てはめることができ、人参養栄湯の臨床における可能性がより鮮明に見えてきています。

— 若返りの研究も進んでいますか。

乾 若返り研究の進歩とフレイル・老化関連疾患は、いわ

ば表裏の関係ですが、抗老化薬の開発において様々な研究が進んでいます。

今までは個々の疾患を予防・治療してきました。しかし、老化に伴って多くの疾患を発症するためポリファーマシーとなってしまうというように、非常に大きな問題につながります。老化を遅らせることでこれらの問題を一举に解決する手段としてメトホルミンなどが検討されています。人参養栄湯も今後の研究により、一つの有力な手段として位置づけられる可能性が明らかにされてくると思います(図5)。

— 人参養栄湯の可能性も含め先生の抱負をお聞かせください。

乾 WHOは2021年から2030年をDecade of Healthy Ageing (健康寿命の10年)と提唱しています。高齢者・家族の生活を改善し住みやすい社会を構築する、政府、地域、官民一体となった取り組みを行うことで、様々な場で健康を意識しながらシステムを構築していくことを謳っています。

その中で、“抗老化薬”としての人参養栄湯がフレイル患者に対する治療介入の第一選択薬として位置づけられるよう、引き続き、精力的に検討を進めてまいります。

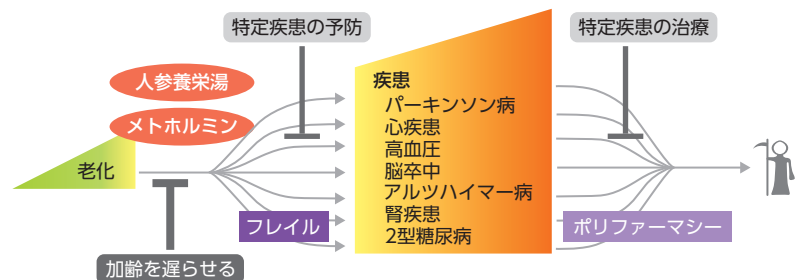
【参考文献】

- 1) Faye AS, et al.: Gastroenterology 158: 2041-2043, 2020
- 2) Buettner S, et al.: J Am Coll Surg 222: 397-407, 2016
- 3) Nakao T, et al.: Int J Clin Oncol 27: 528-537, 2022
- 4) Fried LP, et al.: J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56: M146-M156, 2001
- 5) Morley JE, et al.: J Cachexia Sarcopenia Muscle 5: 5-8, 2014
- 6) Satake S, et al.: Geriatr Gerontol Int 20: 992-993, 2020
- 7) Fiatarone MA, et al.: N Engl J Med 330: 1769-1775, 1994
- 8) Damiot A, et al.: Gerontology 66: 431-438, 2020
- 9) Bascom E, et al.: Heallo News July 07, 2022
- 10) Cai Y, et al.: Sci China Life Sci 65: 2354-2454, 2022
- 11) 鈴木伸一 ほか: 医学と薬学 74: 1285-1297, 2017
- 12) 横澤智大 ほか: phil漢方 91: 20-25, 2022
- 13) Hirai K, et al.: J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 14) Leslie M, et al.: Science News 28, 2018
- 15) Willingham E, et al.: Sci Am May 25, 2021
- 16) McHugh D, et al.: J Cell Biol 217: 65-77, 2018
- 17) Kumar R, et al.: Aging Cell 13: 975-980, 2014
- 18) Gonçalves RSDAS, et al.: Ageing Res Rev 81: 101737, 2022

図5 | 若返り研究の進歩とフレイル・老化関連疾患への応用

生物時計逆回しによる若返り

- 生物時計の開発: 遺伝子のアセチル化・テロメア・老化細胞・腸内細菌
- フレイルバイオマーカー同定: 骨格筋由来・老化関連
- 行動修正: カロリー制限・時間制限食・運動・社会活動
- カロリー制限模倣薬: メトホルミン・ラバマイシン・人参養栄湯
- セノリティクス(老化細胞除去): ケルセチン・フィセチン
- 幹細胞治療: 骨髄・ES・iPS
- 遺伝子治療



DeVito ML, et al.: Ann N Y Acad Sci 1507: 70-83, 2022(改変)

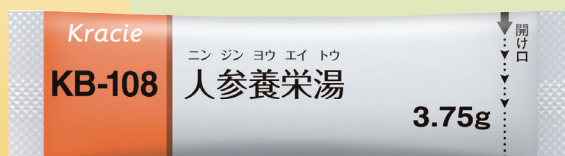
取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真: 林田大輔

Kracie

twice or three times a day 選べるやさしさ

漢方製剤 ニンジンヨウエイ トウ 薬価基準収載
クラシエ 人參養栄湯 エキス細粒

(KB-108)



(EK-108)



効能・効果

病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、
手足の冷え、貧血

スティックで、健やかな暮らしへ

クラシエ 薬品株式会社

[資料請求先] 〒108-8080 東京都港区海岸3-20-20

医療用医薬品ウェブサイト 「漢・方・優・美」 www.kampoyubi.jp

■各製品の効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む注意事項等情報等については電子添文をご参照ください。

脳神経内科領域でのフレイル患者に対する 人參養榮湯の影響

医療法人社団 健育会 湘南慶育病院 脳神経センター（神奈川県） 寺山 靖夫

人參養榮湯は食欲不振に伴う体重減少や疲労感などのフレイル症状を呈する高齢者に有用であることから、フレイルを有するパーキンソン病患者3症例を対象に人參養榮湯の有用性を検討した。さらに本研究では、日本東洋医学会政策提言委員会がその使用を提唱する「漢方フレイルスコア (Ver.2)」を用いて人參養榮湯の効果を評価することで、その妥当性についても検討した。

Keywords フレイル、人參養榮湯、パーキンソン病、漢方フレイルスコア (Ver.2)

緒言

超高齢社会のわが国では、日常診療でフレイル (Frailty) を呈する患者に遭遇する機会が増えている。また、フレイルとは高齢者の身体的な脆弱さや機能の低下を示す総称であるが、その原因は個々の高齢者によってさまざまであり、その予防には栄養療法や運動療法以外に包括的な薬物療法は存在しないのが現状である。

社会の高齢化を受けて、最近のフレイルを呈する高齢者に対する日常診療では以前に比べて漢方薬を処方する機会が増えている印象を受けるが、なかでも人參養榮湯は、その抗フレイル作用に関して多くの基礎研究^{1, 2)}と臨床研究^{3, 4)}が行われており、フレイルを有する高齢者へ投与される機会が増えている⁵⁾。筆者もフレイルを呈する患者に漢方薬である人參養榮湯を投与して体重増加や歩行速度の改善を経験している。

社団法人日本東洋医学会政策提言委員会がフレイルを呈する患者に適切な漢方薬の選択とその薬効評価を行うためのスケールとして「漢方フレイルスコア (Ver.2)」の使用を提唱しているが、今回われわれはフレイルを有する高齢者に対し人參養榮湯を投与し、投与前後の変化を「漢方フレイルスコア (Ver.2)」によって評価し、人參養榮湯の有用性と漢方フレイルスコア (Ver.2) の妥当性を検討した。

対象・方法

湘南慶育病院に通院または入院中の患者で、①Friedの定義、②改訂日本語版フレイル基準 (以下、J-CHS)、③日

本東洋医学会改変J-CHS基準 (以下、日東医版J-CHS) のいずれかの基準にてフレイルと診断され、本調査に対して同意の得られた症例を対象とした。

フレイルの程度の評価には社団法人日本東洋医学会政策提言委員会「漢方フレイルスコア (Ver.2)」を用い、人參養榮湯 (7.5g/日、分2) の投与前後のスコアの変化を検討した。調査期間中、その他の漢方薬を服用した場合は対象から除外とした。評価は投与前、3ヵ月 (12±4週) 後、6ヵ月 (24±4週) 後に行った (湘南慶育病院倫理審査委員会承認)。

結果

症例の背景 (表1) およびスコア推移 (図) を提示する。

調査期間中、人參養榮湯に起因する副作用はみられなかった。

考察

人參養榮湯は「病後の体力低下、疲労倦怠、食欲不振、ねあせ、手足の冷え、貧血」を効能・効果に持つ漢方薬である。本薬剤はNPYニューロン活性化⁶⁾やオレキシン1受

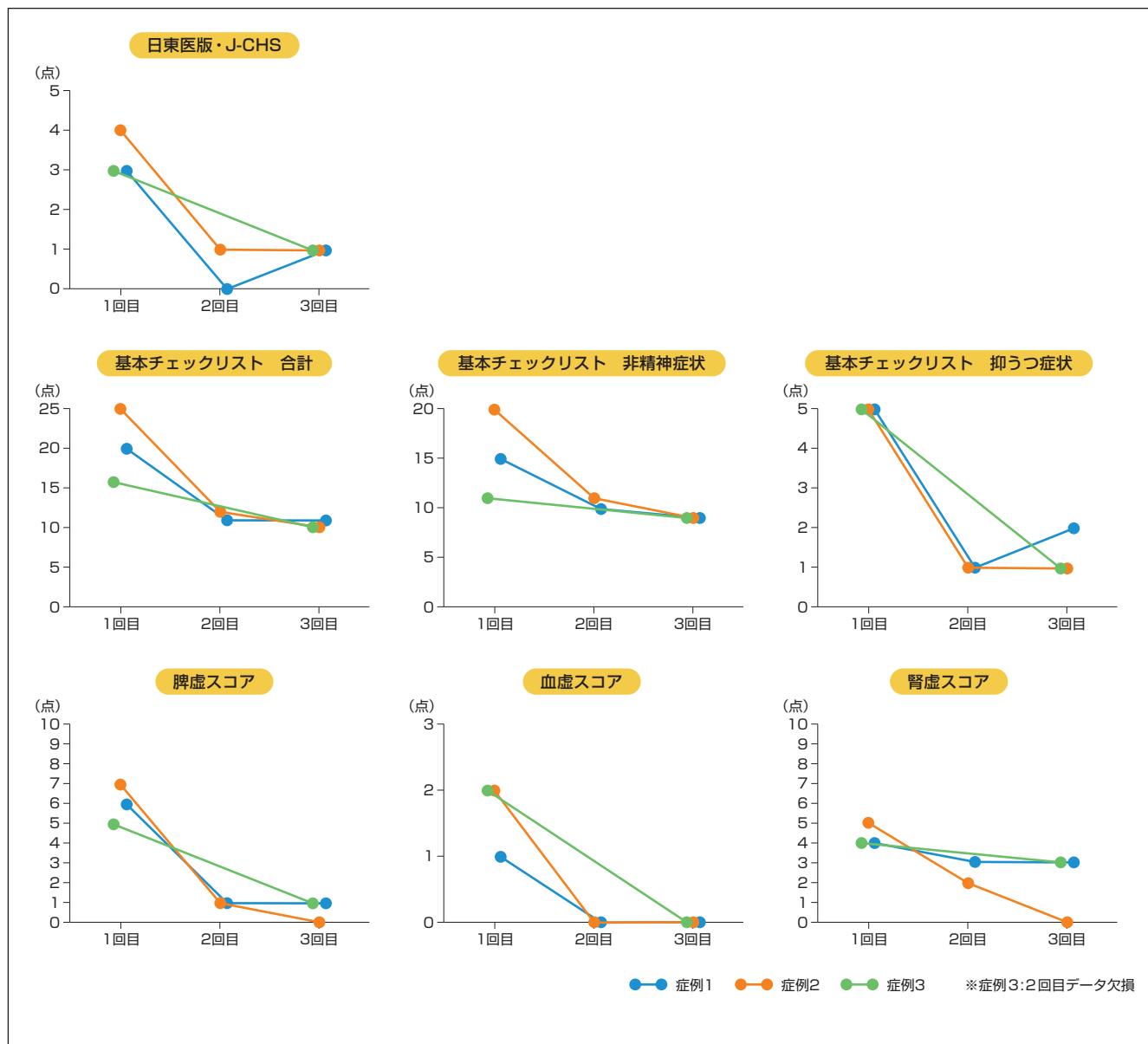
表1 患者背景

	症例 1	症例 2	症例 3
年齢	85	77	81
性別	男性	男性	女性
原疾患	パーキンソン病	パーキンソン病	パーキンソン病
身長	169.1	178.0	149.5
体重	50.8	56.3	42.8
BMI	17.8	17.8	19.3

容体活性化⁷⁾を介した食欲改善作用が報告されており、食欲不振による体重減少や疲労感などのフレイル症状を呈する高齢者に有用であるとされている。今回投与対象となった患者は、食思不振と体重減少を主訴として入院しフレイルと診断された3症例でいずれもパーキンソン病を有していた。漢方フレイルスコア (Ver.2) を用いて人參養榮湯による変化を検討したところ、日東医版J-CHS、基本チェックリスト (非精神症状、抑うつ症状、合計)、脾虚スコア、血虚スコアそれぞれのスコアに興味深い変化が認められた。

人參養榮湯は食欲不振を改善し、栄養を補う漢方薬であることから、脾虚の改善は期待どおりの結果が得られていた。血虚に関しては、「貧血」を呈した症例はなく、「顔色不良」や「皮膚のかさつき」の項目が有症状者では改善していた。パーキンソン病患者は本症に典型的な仮面様顔貌以外に顔色不良を呈する症例も多いが、その原因として顔面筋、表情筋の筋強剛によるものと、自律神経障害に伴う血流障害が考えられている。人參養榮湯投与後の顔色不良の改善が自律神経障害の改善による可能性も考えられる。また、人參養榮湯を服用中のパーキンソン病患者の中に発

図 評価スコアの推移



汗の改善がみられることは時々経験することであり、やはり皮膚症状の変化は本薬剤による自律神経系への影響も推察される。

さらに、今回の研究結果において特に漢方フレイルスコア(Ver.2)の変化で注目すべき点は、スコアが本薬剤投与後6ヵ月以内に比較的速やかに改善した点である。その要因として、本薬剤がパーキンソン病の病態に直接関与して

いる可能性が推測される。漢方フレイルスコア(Ver.2)の評価項目それぞれは、パーキンソン病の重症度や進行度の評価に用いるUPDRS(unified parkinson's disease rating scale)の項目に類似する項目が多く、漢方フレイルスコア(Ver.2)の変化は本薬剤がUPDRSで示されるパーキンソン症状の変化をも表現している可能性があると考え(表2)。

表2 漢方フレイルスコア(Ver.2)の評価項目とパーキンソン病患者の症状の関連

フレイル診断 (J-CHS基準・改)			脾虚スコア		
項目	評価基準	回答	項目	回答	
● 体重減少	6ヵ月で2kg以上の体重減少がある	1. はい 0. いいえ	● 食欲低下	1. はい 0. いいえ	合計点：(/10)
● 筋力低下	握力測定可能：男性28kg未満、女性18kg未満である 握力測定不可：ペットボトルのキャップを手指で開けることができない	1. はい 0. いいえ (課題を1つ選択する)	● 悪心・嘔吐	1. はい 0. いいえ	
● 疲労感	(ここ2週間)わけもなく疲れたような感じがする	1. はい 0. いいえ	● 胃もたれ	1. はい 0. いいえ	
● 歩行速度 (下肢機能)	歩行スペースがある場合：通常歩行速度1.0m/秒未満である 広いスペースがない場合：椅子から立ち上がり5回に12秒以上かかる 遠隔診療時：歩行者信号が青の間に横断歩道を渡り切ることができない	1. はい 0. いいえ (課題を1つ選択する)	● 消化不良	1. はい 0. いいえ	
● 身体活動	1) 軽い運動・体操をしていますか 2) 定期的な運動・スポーツをしていますか 上記の2つのいずれも「週に1度もしていない」と回答	1. はい 0. いいえ	腹痛	1. はい 0. いいえ	
		合計点：(/5)	下痢	1. はい 0. いいえ	
			皮下出血	1. はい 0. いいえ	
			● 脱力感	1. はい 0. いいえ	
			● 四肢が重だるい	1. はい 0. いいえ	
			● 筋萎縮	1. はい 0. いいえ	
				合計点：(/10)	
フレイル治療効果判定(基本チェックリスト)			腎虚スコア		
質問項目	回答		項目	回答	
● バスや電車で1人で外出していますか	0. はい 1. いいえ	非精神症状 抑うつ症状	骨の退行性変化	1. はい 0. いいえ	合計点：(/10)
● 日用品の買物をしていますか	0. はい 1. いいえ		● 腰痛	1. はい 0. いいえ	
● 預貯金の出し入れをしていますか	0. はい 1. いいえ		● 歯牙脱落	1. はい 0. いいえ	
● 友人の家を訪ねていますか	0. はい 1. いいえ		● 浮腫	1. はい 0. いいえ	
● 家族や友人の相談にのっていますか	0. はい 1. いいえ		● 夜間尿 ¹⁾	1. はい 0. いいえ	
● 階段を手すりや壁をつたわずに昇っていますか	0. はい 1. いいえ		● 目・皮膚の乾燥	1. はい 0. いいえ	
● 椅子に座った状態から何もつかまらずに立ち上がっていますか	0. はい 1. いいえ		息切れ	1. はい 0. いいえ	
● 15分位続けて歩いていますか	0. はい 1. いいえ		● 物忘れ	1. はい 0. いいえ	
● この1年間に転んだことがありますか	1. はい 0. いいえ		● 白内障	1. はい 0. いいえ	
● 転倒に対する不安は大きいですか	1. はい 0. いいえ		● 耳鳴	1. はい 0. いいえ	
● 6ヵ月間で2~3kg以上の体重減少がありましたか	1. はい 0. いいえ		1) 排尿のために夜間に複数回起きる場合がある 合計点：(/10)		
● BMI < 18.5 [BMI = 体重(kg) ÷ 身長(m) ÷ 身長(m)]	1. はい 0. いいえ		血虚スコア		
● 半年前に比べて固いものが食べにくくなりましたか	1. はい 0. いいえ		項目	回答	
● お茶や汁物等でむせることがありますか	1. はい 0. いいえ		● 貧血	1. はい 0. いいえ	合計点：(/3)
● 口の渇きが気になりますか	1. はい 0. いいえ		● 顔色不良	1. はい 0. いいえ	
● 週に1回以上は外出していますか	0. はい 1. いいえ		● 皮膚のかさつき	1. はい 0. いいえ	
● 昨年と比べて外出の回数が減っていますか	1. はい 0. いいえ		合計点：(/3)		
● 周りの人から「いつも同じ事を聞く」などの物忘れがあるとされますか	1. はい 0. いいえ		● : パーキンソン病患者の呈する症状		
● 自分で電話番号を調べて、電話をかけていますか	0. はい 1. いいえ				
● 今日が何月何日かわからない時がありますか	1. はい 0. いいえ				
● (ここ2週間) 毎日の生活に充実感がない	1. はい 0. いいえ				
● (ここ2週間) これまで楽しんでやれていたことが楽しめなくなった	1. はい 0. いいえ				
● (ここ2週間) 以前は楽にできていたことが今はおっくうに感じられる	1. はい 0. いいえ				
● (ここ2週間) 自分が役に立つ人間だと思えない	1. はい 0. いいえ				
● (ここ2週間) わけもなく疲れたような感じがする	1. はい 0. いいえ				
非精神症状：(/20) 抑うつ症状：(/5) 合計点：(/25)			日本東洋医学会政策提言委員会編 漢方フレイルスコア(Ver.2)より改変		

パーキンソン病においては、その病態に腸管神経叢に存在する α -シヌクレインが関与することから、脳腸相関や腸内細菌叢との関連が検討されている^{8, 9)}。漢方薬の分野でも、人參養榮湯の構成生薬においては α -シヌクレインや腸内細菌叢に関連した研究が進んでいる^{10, 11)}。今回の研究結果で得られたパーキンソン病患者における人參養榮湯投与後の症状の変化は、人參養榮湯がパーキンソン病の病態に関与している可能性も否定できない。

まとめ

フレイルを有するパーキンソン病患者に対して人參養榮湯は漢方フレイルスコア(Ver.2)の改善を認めた。

本スコアの変化はパーキンソン病の症状の改善と並行した変化を示し、このことはパーキンソン病に対する人參養榮湯の効果は単に筋力回復や食欲増進によるフレイル症状の改善効果のみならずパーキンソン病の病態そのものに関与している可能性も示唆された。今後、症例数を増やし詳細な検討が必要である。

【参考文献】

- 1) Amitani H, et al.: Impact of Ninjin'yoeito on frailty and short life in klotho-hypomorphic (kl/kl) mice. *Front Pharmacol* 13: 973897, 2022
- 2) Matsubara Y, et al.: Ninjin'yoeito, a traditional Japanese medicine, attenuates age-related deficits of muscle performance, self-care motivation, and body temperature in C57BL/6 mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 86: 895-901, 2022
- 3) 横澤智大ほか: クラシエ人參養榮湯エキス細粒 特定使用成績調査—フレイル症例におけるサブグループ解析—. *phil漢方* 91: 20-25, 2022
- 4) Okahara K, et al.: Frailty Improvement by Multicomponent Drug, Ninjin'Yoeito, in Mild Cognitive Impairment and Mild Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Exploratory Study (FRAMINGO). *J Alzheimers Dis Rep* 7: 107-117, 2023
- 5) Sasaki Y, et al.: National trends in the prescribing of Ninjin'yoeito, a Kampo medicine, for older adults from 2015 to 2020 in Japan. *Geriatrics & gerontology international* 23: 396-398, 2023
- 6) 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
- 7) Miyano K, et al.: Japanese Herbal Medicine Ninjinyoeito Mediates Its Orexigenic Properties Partially by Activating Orexin 1 Receptors. *Front Nutr.* 7: 5, 2020
- 8) 平山正昭: パーキンソン病と腸内細菌. *Neuroinfection* 27: 80-84, 2022
- 9) Madelyn C Houser, et al.: The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *NPJ Parkinsons Dis.* 3: 3, 2017
- 10) Jackalina M. Van Kampen, et al.: Panax ginseng is neuroprotective in a novel progressive model of Parkinson's disease. *Experimental Gerontology* 50: 95-105, 2014
- 11) Hyongiun Jeon, et al.: Korean red ginseng suppresses 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-induced inflammation in the substantia nigra and colon. *Brain Behav Immun* 94: 410-423, 2021

フレイルに対する人參養榮湯の影響を 各種のスコアから観察した5例

熊本赤十字病院 総合内科(熊本県) 加島 雅之

高齢化が進行する現代においてフレイルの対策は急務だが、西洋医学的にその介入方法は限られている。一方で漢方にはフレイルと近似する病態として虚証の概念があり、人參養榮湯などの漢方薬による治療介入とその効果の検討が進んでいる。そこで、倦怠感を訴える高齢患者を対象に、フレイルの客観的な評価方法と漢方の評価指標が人參養榮湯の長期間の服用によってどのように変化したかを検討した。さらに本稿では、フレイルへの漢方薬の治療介入の効果を適切に評価するための方法についてもあわせて考察した。

Keywords フレイル、J-CHS、KCL、漢方フレイルスコア (Ver.2)、人參養榮湯

はじめに

フレイルは、高齢者において多疾患が集簇し、さらに急性疾患にフレイルが合併することで予後が悪化することが知られており、近年注目を集めている¹⁾。フレイルに対する現代医学的な介入手段は主に栄養療法と運動療法であり、薬物療法は未だ開発されているとは言い難い。一方で漢方においては、フレイルと近似する虚弱性の診断概念である“虚証”があり、適切に治療できる漢方薬も使用可能である。近年、漢方薬の中でも特に人參養榮湯がフレイルに対する介入方法として注目されており、その有用性を示唆する基礎・臨床の研究成果が報告されている。しかし、漢方における虚証とフレイルの関係、さらには人參養榮湯がそれらに対してどのように効果を発揮するかは十分な検討がなされていない。

そこで、わが国の代表的なフレイルのスコアである「改定日本語版フレイル基準」(J-CHS基準・改 国立長寿医療センター作成：以下J-CHS)、「基本チェックリスト」(厚生労働省作成：以下KCL)と、「漢方フレイルスコア (Ver.2)」(日本東洋医学会政策提言委員会作成)のうち人參養榮湯の評価に特に関連性が高いと考えられる脾虚スコア、腎虚スコア、血虚スコアの各スコアを用いて、倦怠感を主訴とする高齢者に対する人參養榮湯の治療効果を評価したので報告する。

方法

本研究は熊本赤十字病院倫理委員会の承認を得て、2022年9月1日から2023年5月31日までの間に当科を受

診した、少なくとも過去3ヵ月以上にわたって倦怠感を有する80歳以上の高齢者5例を対象に、書面での同意を得て実施した。

対象患者に対してクラシエ人參養榮湯7.5g/日・分2を原則として6ヵ月間処方し、4週間毎の来院時にJ-CHS、KCL、脾虚スコア、腎虚スコア、血虚スコアを評価した。

結果

対象患者

- 症例1**：82歳 男性、基礎疾患：認知症、高血圧
- 症例2**：88歳 男性、基礎疾患：2型糖尿病、高血圧、慢性腎臓病G3bA3、腰椎圧迫骨折
- 症例3**：81歳 女性、基礎疾患：非びらん性逆流性食道炎、機能性ディスペプシア、不安障害、高血圧
- 症例4**：90歳 女性、基礎疾患：2型糖尿病、高血圧、慢性腎臓病G4A3、認知症、腰椎圧迫骨折、4点杖歩行
- 症例5**：91歳 女性、基礎疾患：2型糖尿病、高血圧、慢性腎臓病G3b

なお、5症例のうち症例2、4、5は人參養榮湯のみの治療を継続したが、症例1は投与4ヵ月後から5ヵ月後までの間に人參養榮湯を補中益気湯+八味地黄丸に変方した。また、症例3は投与4ヵ月目より人參養榮湯の服用を中止した。

各スコアの推移

各スコア(平均値)の試験開始時、投与3ヵ月後および投与終了時の推移を表に示す。KCLは「非精神症状」と「抑う

つ症状」に分かれているため、「KCL非精神症状」「KCL抑うつ症状」のそれぞれと両者の合計についても検討した。

各スコアの投与開始時と投与3ヵ月後を比較したところ(対応のあるt検定)、腎虚スコアを除くスコアはいずれも有意差があった。また、投与開始時と投与終了時との比較検討では、J-CHS、KCL抑うつ症状、腎虚スコア以外のスコアで有意差があった。

各スコア(絶対値)の平均値の推移を図1に示す。また、スコアのスケールがKCLは25点満点であるのに対し、血虚スコアは3点満点と大きな開きがあることから、スコア毎の変動の推移を評価するために各スコアの相対値(%)を算出し、その推移を図2に示す。

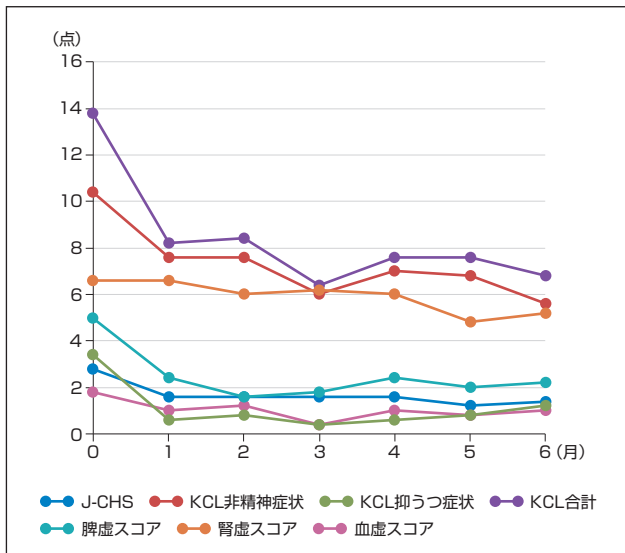
人參養榮湯の処方中断・中止した2症例

○症例1：来院5回目(投与4ヵ月後)に下腿浮腫、食欲不振、倦怠感の増悪が認められたため人參養榮湯の処

表 各スコアの推移

	投与開始時	投与3ヵ月後	終了時
J-CHS	2.8	1.6	1.4
KCL非精神症状	10.4	6.0	5.6
KCL抑うつ症状	3.4	0.4	1.2
KCL合計	13.8	6.4	6.8
脾虚スコア	5.0	1.8	2.2
腎虚スコア	6.6	6.2	5.2
血虚スコア	1.8	0.4	1.0

図1 各スコアの平均値の推移



方を中断し、ツムラ補中益気湯7.5g/日、ウチダ八味丸M 40粒/日に変方した。しかし、来院6回目において症状の変化に乏しかったため、再度、クラシエ人參養榮湯7.5g/日に変方した。各スコアの推移を図3に示す。

○症例3：来院5回目(投与後4ヵ月)に胸苦しい感じの訴えがあり、食思の低下と機能性ディスペプシアの増悪を思わせる症状が認められたため、人參養榮湯の処方を中止し、以降は経過観察とした。各スコアの推移を図4(次頁参照)に示す。

図2 各スコアの相対値(%)の推移

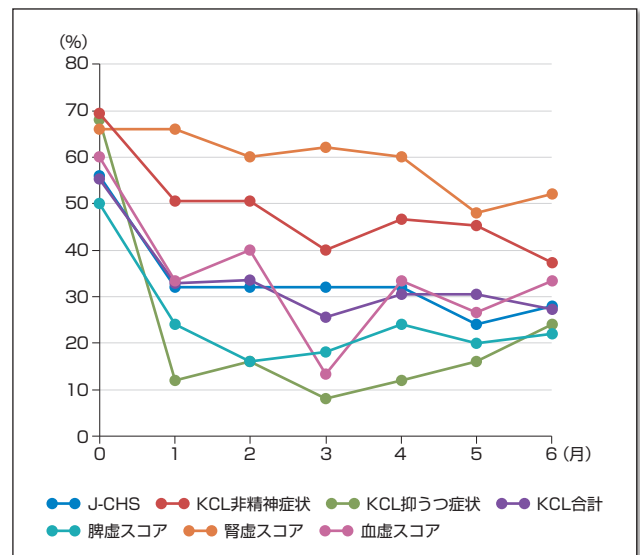


図3 各スコアの推移(症例1)

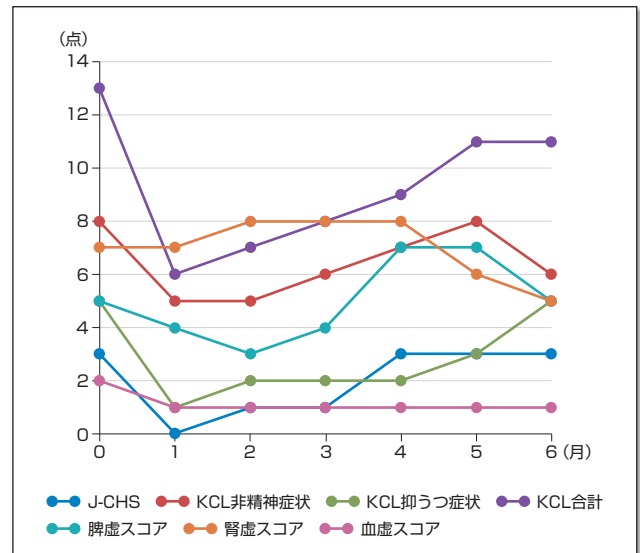
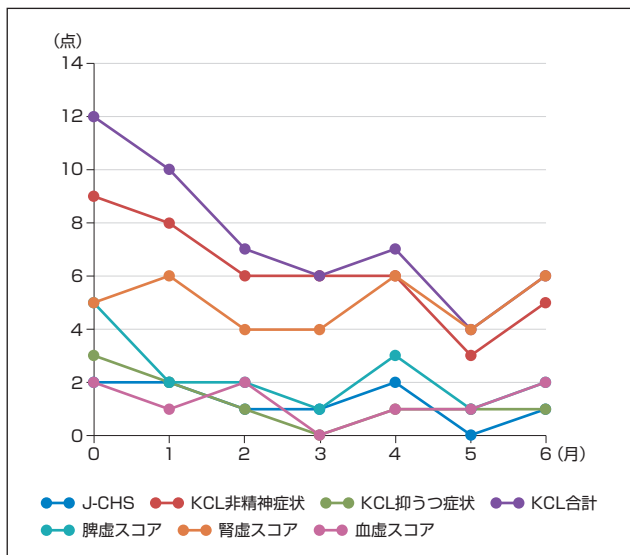


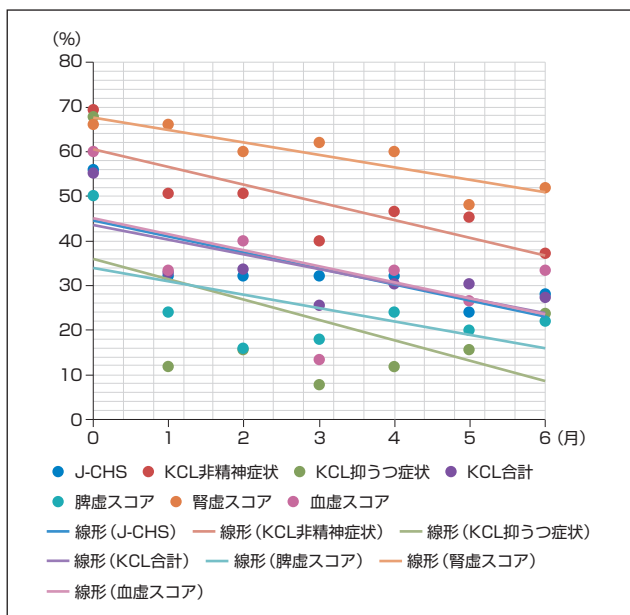
図4 各スコアの推移(症例3)



考察

初診時のJ-CHSは症例3、4が2点でありプレフレイル、その他の3症例はいずれも3点でありフレイルと診断した。また、「KCL非精神症状」は10点以上であり、1年後の新規要介護認定発生に対する陽性的中度は16.4(感度55.7%、特異度90.3%)と高い精度を有していることから²⁾、対象となった5症例(平均KCL非精神症状 10.3点)はいずれも

図5 各スコアの相対値(%)の傾向直線



虚弱性が強い症例であったことを読み取ることができる。

また、図1、2からも明らかなように人參養榮湯の投与1ヵ月後において「KCL合計」、「J-CHS」はいずれも投与開始時に比較して大きく減少している。特に、「KCL抑うつ症状」の改善は「KCL非精神症状」のそれに先行していることが示された。人參養榮湯は古典的にも精神症状に対する効果が期待されており、また構成生薬の遠志は無作為比較試験で認知症の中核症状に有効であることが報告され、精神の賦活作用を有することが確認されている³⁾。

一方で本研究では、評価したすべてのスコアが投与開始3ヵ月後で最も効果を発揮していたと読み取ることができる。この点については、本研究では厳密な漢方診断を行わず、倦怠感を訴える高齢者を対象に人參養榮湯を投与したため、人參養榮湯で改善できる病態が3ヵ月間の服用で改善した可能性が考えられる。本研究に用いたいずれのスコアも自覚症状による評価が多くを占めるため、当初は人參養榮湯の服用による体調の改善を強く感じ、さらに効果が一定となったところがベースラインとなってしまい、その後は改善がさらに進行する感覚を得られなかった可能性が考えられる。また、一般に漢方薬は適応病態では忍容性が高いことが指摘されており、本研究でも2症例が投与開始後4ヵ月目で、それまで認められていなかった人參養榮湯の継続服用のしにくさを訴えた。すなわち、人參養榮湯の服用によって改善する病態が服用3ヵ月間である程度改善したことを反映しているとも考えられた。

人參養榮湯を他の漢方薬に変方した症例1では、人參養榮湯の再投与で「KCL非精神症状」および「脾虚スコア」は再度改善に向かっていることから、人參養榮湯の服用がプラセボ効果によるものではないことが示された。また、人參養榮湯の服用を中断した症例1、中止した症例3はともに、服用の中断(中止)後に急激なスコアの悪化を認めなかった。これは、人參養榮湯が単に症状の改善だけでなく、生体機能の全体を改善している可能性が示唆された。人參養榮湯の服用を中止することによって各スコアの悪化がどの程度の時間的経過で、またどの順番で起こるかを確認することは、人參養榮湯によるフレイル改善のメカニズム解明につながると考えられる。

次に、各スコアの平均(%)の分散の傾向直線を示す(図5)。「J-CHS」と「KCL合計」の傾向直線はほぼ一致していた。一方、「血虚スコア」も同様の傾きを示したが、血虚

スコアは評価項目が3項目と少なく、わずかの項目の変化がスコア全体に大きく影響するため、再現性の問題を有することは否めない。しかし、“血虚”は漢方的には物質的な栄養の低下状態を反映することから、運動機能などの低下をきたす前に栄養状態の悪化を早期に確認する指標になると考えられる。今後は、“血虚”の評価項目を増やすことで、より信頼性の高いスコアの開発が望まれる。

「脾虚スコア」は、J-CHSとKCL合計、血虚スコアと分布の位置は異なるものの、同様の傾向を示した。脾虚は、消化吸收機能、食欲、四肢の運動能の低下に関連が深く、フレイルのスコアと近似することから、人參養榮湯のフレイル改善の機序に消化吸收機能・食欲に対する効果がかかわっていることが窺える。今後は他のスコアと分布の位置の一致を図るために、脾虚スコア中の評価項目に重みづけを行うなど、さらなるスコアの改善が期待される。

人參養榮湯は補腎の効果が期待できる処方であるにもかかわらず、本研究では「腎虚スコア」に明らかな改善は認められなかった。本研究で用いた「腎虚スコア」の評価項目は、“骨の退行性変化”、“歯牙脱落”、“物忘れ”、“白内障”、“耳鳴り”などであり、いずれも腎虚の診断に有用な項目だが、一方でこれらの項目は可逆性に乏しいため、補腎剤の

効果判定には不向きな項目であるともいえる。今後、補腎剤の適切な効果判定を考える上でより有効な評価項目の選定が望まれる。また、「KCL」は老化現象に伴う機能低下を反映するスコアであることから、「KCL」の項目から特に腎虚スコアと高い相関を示す項目を抽出し、補腎剤の効果判定のための評価項目の候補とすることも考えられる。

まとめ

慢性的な倦怠感を訴える高齢患者5例を対象に、フレイルの評価と、フレイルのスコアおよびフレイルに関連する漢方スコアを用いた効果判定の観察研究を行い、人參養榮湯のフレイルに対する効果を確認した。特に、人參養榮湯は抑うつ症状を速やかに改善することが特徴であることが示唆された。今後、漢方スコアの改良を行うことで、人參養榮湯のフレイルに対する効果発現の機序を解明する糸口がつかめる可能性が示唆されたことに加え、漢方スコアがフレイルの病態解明や現在のスコアでは測定できていないフレイルの側面を認識できる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Rubenstein LZ: Specialized geriatric assessment units and their clinical implications. West J Med 135: 497-502, 1981
- 2) 遠又靖丈 ほか: 1年間の要介護認定発生に対する基本チェックリストの予測妥当性の検証 大崎コホート研究2006研究. 日本公衛誌 58: 3-13, 2011
- 3) Ki Young Shin: BT-11 is effective for enhancing cognitive functions in the elderly humans Neurosci Lett 465: 157-159. 2009

人参養栄湯の大腿骨近位部骨折の術後経過における栄養指標の改善効果

野上厚生総合病院 整形外科・高齢者脆弱性骨折治療センター（和歌山県） 松本 卓二

大腿骨近位部骨折は、低栄養状態の進行が指摘されている。骨折という外傷の侵襲に加えて、手術という医原性の侵襲により、大腿骨近位部骨折患者の栄養状態が悪化することは容易に予想される。本研究では大腿骨近位部骨折患者における人参養栄湯の有用性および代表症例を提示する。人参養栄湯の投与により、食事摂取量を増やし、栄養指標と身体指標の改善を促すことが確認された。

Keywords 大腿骨近位部骨折、人参養栄湯、栄養指標

はじめに

本邦では、超高齢社会が他国とは一線を画すスピードで進んでおり、健康寿命の延長は医療・介護費の抑制においても重要な課題の一つである。超高齢社会において、予防医学の観点からサルコペニアに起因するフレイルが注目されている¹⁻³⁾。わが国で年間約20万件発生するとされる大腿骨近位部骨折(以下、HF)は、骨折の中で最も活動性が低下し、医療費がかかり、死亡率の高い疾患である¹⁾。HF患者は入院時にすでに栄養状態が不良であり^{4, 5)}、外傷という身体的侵襲に加え、手術的侵襲による栄養状態の悪化が見込まれることを認識する必要がある。

人参養栄湯は、気や血の衰えを改善する補剤の一つであり、体力低下、全身倦怠感、食欲不振、寝汗、冷え症、貧血に効果があるとされ、これらの症状は、気や血が失われている状態などに該当している³⁾。今回は、HF患者の術後経過における人参養栄湯の有用性をまとめた。

対象と方法

研究デザインは後方起点のコホート研究であり、2018年4月から2020年3月までの期間に、65歳以上でHFの手術を実施した患者を対象とした。対象患者のうち漢方薬投与の患者には、手術翌日からクラシエ人参養栄湯エキス細粒3.75gを1日2回(朝・夕)投与し、人参養栄湯の投与もしくは投与をしない連続症例とした。

評価項目として、栄養評価指標である食事充足率、体重減少率、血清アルブミン値(Alb)、Controlling Nutritional Status(CONUT)⁶⁾、Geriatric Nutritional

Risk Index(GNRI)⁷⁾を用いて、入院時、術後1週、2週、4週で評価を行った。ADL評価は術後4週の時点でのFunctional Independence Measure(FIM)を用いて、総項目、運動項目、下肢機能(移動・移乗項目)、認知項目を比較した。両群間の比較としてt検定を用い、統計学的な有意水準は5%とした。

結果

対象患者は、人参養栄湯投与群(NYT群)は31例で、人参養栄湯の投与を行わない対照群(CT群)64例を解析対象とした(表1)。入院時の患者背景において、年齢、性別、身長、体重、BMI、骨折型、Alb、CONUT、GNRIにおいて両群間に差は認められなかった(表1)。

食事充足率は、CT群に比べNYT群で増加し(2w; CT 74.6%、NYT 85.8%、 $p < 0.05$) (図1)、体重減少率は、NYT群でCT群に比べ有意に抑制された(1w; CT 2.2%、NYT -0.4%、 $p < 0.05$ 、2w; CT 4.3%、NYT -0.04%、 $p < 0.01$ 、4w; CT 4.75%、NYT -1.2%、

表1 入院時の患者背景

	CT群(n=64)	NYT群(n=31)	p-value
年齢(歳)	83.9±10.6	84.1±9.7	n.s
性別(男性/女性)	14/50	5/26	n.s
身長(m)	1.51±0.09	1.49±0.09	n.s
体重(kg)	45.0±9.4	44.9±9.4	n.s
BMI(kg/m ²)	19.7±3.5	20.2±3.5	n.s
骨折型(関節内/関節外)	32/32	17/14	n.s
血清アルブミン(g/dL)	3.6±0.5	3.5±0.6	n.s
CONUT	3.6±2.2	3.9±2.5	n.s
GNRI	89.5±10.2	90.0±13.3	n.s

p<0.01) (図2)。Albは、NYT群でCT群に比べ、2週、4週で有意な増加を認めた(2w ; CT 2.9, NYT 3.1、p<0.05、4w ; CT 3.0、NYT 3.3、p<0.05) (図3)。CONUT値は、4週においてCT群に比べNYT群で有意に改善した(4w ; CT 4.7、NYT 3.3、p<0.01) (図4)。GNRIは、術後を通して有意な改善を認めた(1w ; CT 73.8、NYT 80.0、p<0.05、2w ; CT 75.8、NYT 84.1、p<0.01、4w ; CT 78.3、NYT 87.9、p<0.01)

図1 食事充足率

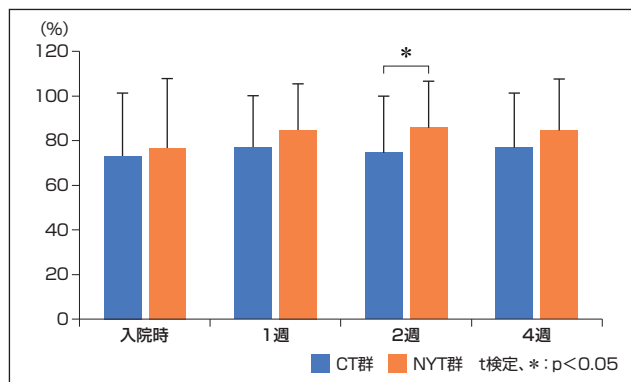


図2 体重減少率

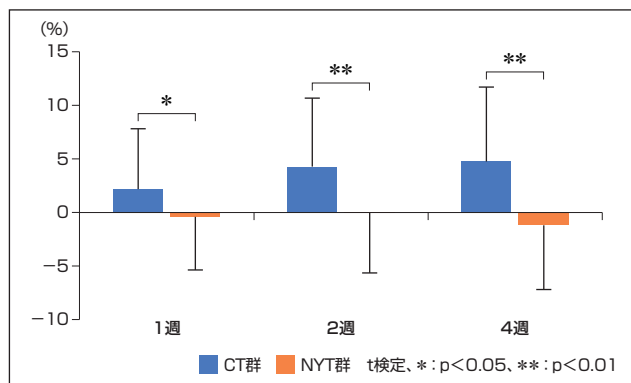
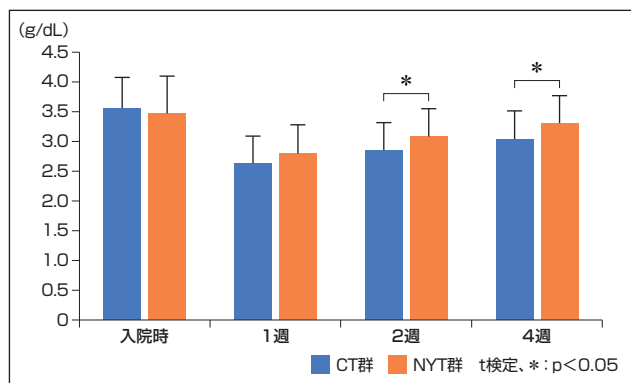


図3 Alb



(図5)。術後4週の時点でのFIMは、下肢機能において有意にNYT群で改善が認められた(CT 13.6、NYT 17.1、p<0.05) (図6)。

本期間中、対象患者において除外対象となる腎機能悪化例、肝機能悪化例、アレルギー反応出現例は認めなかった。

図4 CONUT

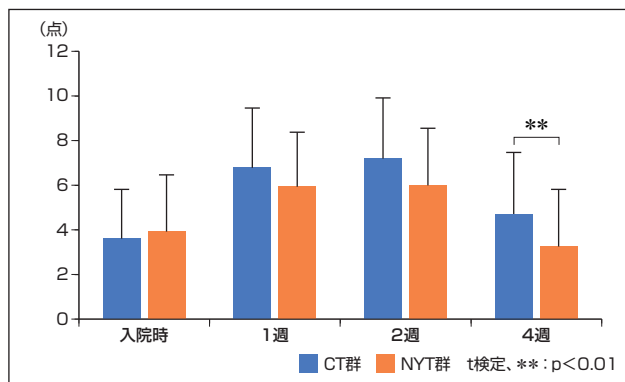


図5 GNRI

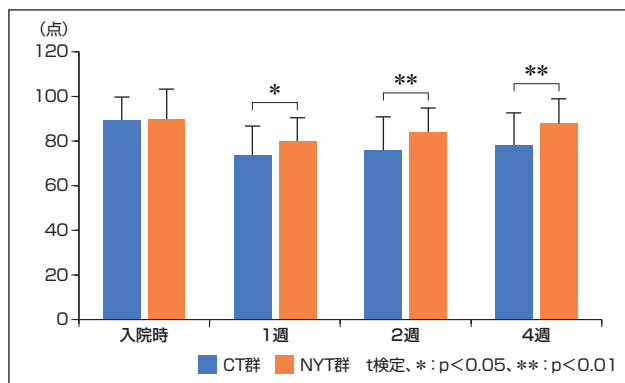
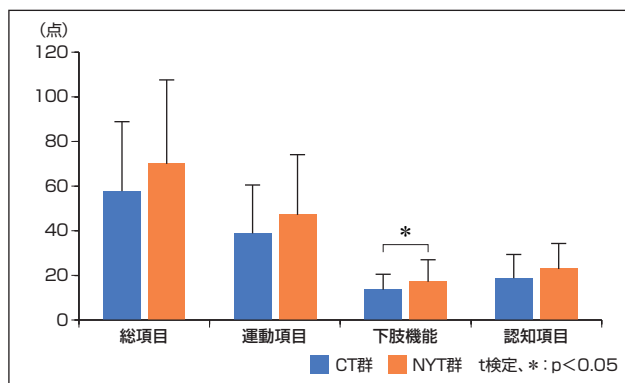


図6 FIM



代表症例の提示

代表症例1(表2)

73歳 女性、BMI19.9、右大腿骨頸部骨折に対して人工骨頭挿入術を施行した。手術翌日から人参養栄湯の服用を開始したところ、食事充足率は術前88.0%であったが、術後4週では100%に改善、体重は術前41.0kgから41.3kgに増加し(体重減少率-0.7%)、血清アルブミン値は術前2.7g/dLから3.5g/dLに増加した。CONUTは術前9点から術後4週で3点にまで改善し、GNRIも経時的に改善を認めた。最終観察時のFIMは90/128点で、独歩で自宅退院となった。

代表症例2(表3)

94歳 女性、BMI19.9、左大腿骨転子部骨折に対して、大腿骨近位型髓内釘を用いた骨折観血的手術を施行した。人参養栄湯の服用を開始したところ、食事充足率は術前93.0%であったが、術後4週では98.0%に改善、体重は術前31.1kgから31.9kgに増加した(体重減少率-2.6%)。血清アルブミン値は術前3.6g/dLで、術後1週で2.7g/dLに低下したが、術後4週には3.3g/dLまで増加した。CONUTも、術前3点、術後1週では7点まで悪化したが、術後4週で術前の3点にまで回復し、GNRIも同様な経過を

表2 73歳 女性 右大腿骨頸部骨折 人工骨頭挿入術

	入院時	術後1週	術後2週	術後4週
食事充足率(%)	88.0	93.0	100	100
体重(kg)	41.0	41.0	41.0	41.3
体重減少率(%)		0	0	-0.7
Alb(g/dL)	2.7	3.2	3.4	3.5
CONUT	9	6	5	3
GNRI	77.8	85.2	88.3	90.2

表3 94歳 女性 左大腿骨転子部骨折 骨折観血的手術

	入院時	術後1週	術後2週	術後4週
食事充足率(%)	93.0	88.0	98.0	98.0
体重(kg)	31.1	32.0	34.0	31.9
体重減少率(%)		-2.9	-9.3	-2.6
Alb(g/dL)	3.6	2.7	3.1	3.3
CONUT	3	7	4	3
GNRI	82.0	69.5	77.2	78.3

示した。最終観察時のFIMスコアは60/128点であり、歩行器歩行で施設への退院となった。

上記のように73歳で発生した大腿骨頸部骨折患者だけでなく、超高齢である94歳で発生した大腿骨転子部骨折の患者に対しても、栄養状態の改善を認めたことは興味深い結果であった。

考察

骨粗鬆症性骨折は“Bone attack”と称され、心筋梗塞“Heart attack”に匹敵するほど予後不良であるとされているが、その中でも、“Hip attack”と称される大腿骨近位部骨折はそれ以上に重篤な疾患であり、フレイルに陥る可能性が高いと考えられる⁸⁾(図7)。Hip attackは、高齢者というリスクに加えて、骨折という外傷と手術の侵襲によ

図7 Heart attack, Bone attack, Hip attackについて

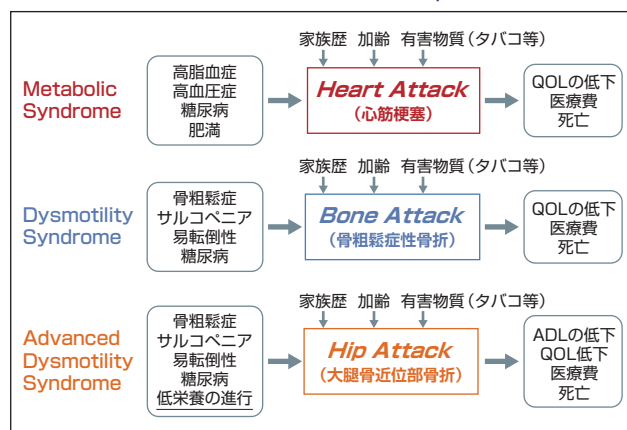
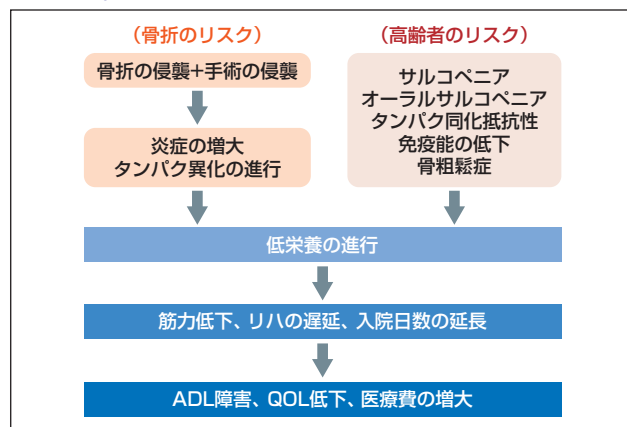


図8 Hip attack



て低栄養が進行し、フレイルに陥り、ADL障害、QOLの低下、医療費の増大が見込まれることを認識する必要がある⁹⁾ (図8)。

フレイルは東洋医学で唱えられている「未病」の状態であり¹⁰⁾、フレイルを予防・治療することで健康寿命を延ばすことはこれからの超高齢社会においては不可欠である。動物実験におけるフレイルに対する人參養栄湯の効果について、高橋らは、人參養栄湯が早期老化モデルであるKlotho欠損マウスを用いて検討した結果、人參養栄湯が加齢に伴う変化を軽減し、生存期間の延長につながった可能性を示唆している¹¹⁾。Goswamiらは、人參養栄湯添加餌群ではKlotho欠損マウスは通常餌群に比して摂餌量は有意に多く、体重の増加も認められ、生存率は有意に延長したことを報告している¹²⁾。Sakisakaらは、人參養栄湯投与により、65歳以上の高齢者の握力が改善することを報告し¹³⁾、Rokotらは、後期高齢者で、人參養栄湯により有意な握力増加や筋肉量の相対的増加を報告している¹⁴⁾。Morinagaらの症例報告では、HF症例において人參養栄湯の投与は、食事摂取量の増加によるrapid turnover proteinの増加とFIMスコアの改善を示している¹⁵⁾。

本報告は比較対象研究において、外傷と手術により栄養状態が悪化した高齢のHF患者において、人參養栄湯投与が食事摂取量を増やし、栄養および身体的指標の改善を導き、下肢機能の改善効果を示している。多成分系を特徴とする漢方薬は、高齢者特有の多様な病態を示すフレイルに対して、良い適応であることが示唆された。

結論

人參養栄湯はHF患者における栄養状態の改善およびADLの向上を導き、新しいフレイル治療の選択肢となる可能性がある。

【参考文献】

- 1) Morley JE, et al.: From sarcopenia to frailty: a road less traveled. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 5: 5-8, 2014
- 2) 葛谷雅文: フレイルティ: オーバービューと栄養との関連, *日本老年医学会雑誌* 51: 120-122, 2014
- 3) 乾 明夫: フレイルと人參養栄湯, *phl漢方* 58: 30-33, 2016
- 4) 松本卓二: 高齢者大腿骨近位部骨折と脊椎椎体骨折における栄養学的指標による患者プロフィールの比較検討. *骨折* 40: 1102-1103, 2018
- 5) 松本卓二 ほか: リハビリテーション後に投与する栄養補助食品の大腿骨近位部骨折患者における栄養学的指標の改善効果. *栄養管理. 日本静脈経腸栄養学会雑誌* 32: 1211-1214, 2017.
- 6) Kondrup J, et al.: Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). *ESPEN guidelines for nutrition screening* 2002. *Clin Nutr*, 22: 415-421, 2003
- 7) Bouillanne O, et al.: Geriatric Nutritional Risk Index: a new index for evaluating at-risk elderly medical patients. *Am J Clin Nutr*, 82: 777-783, 2005
- 8) 松本卓二 ほか: 【外科周術期管理と機能的食品】整形外科診療における機能的食品の有用性と展望, *機能的食品と薬理栄養* 14: 31-35, 2020
- 9) 松本卓二. 大腿骨近位部骨折におけるリハビリテーション栄養が術期の栄養指標と炎症性指標に及ぼす影響についての検討. *骨折* 41: 449-452, 2019
- 10) 金沢武道: 老年医学と未病、未病をどのように発見するか. *Geriatric Medicine* 38: 65-168, 2000
- 11) 高橋隆二 ほか: 【漢方と心療内科-フレイルを中心に】人參養栄湯のマウス生存期間および老化表現型への影響 (原著論文/特集) *日本心療内科学会誌* 22: 16-19, 2018
- 12) 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
- 13) Sakisaka N, Mitani K, et al.: A clinical study of ninjin'yoeito with regard to frailty. *Front Nutr*, 5: 73. 2018
- 14) Rokot NT, et al.: A role of ginseng and its constituents in the treatment of central nervous system disorders. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016: 2614742, 2016
- 15) Morinaga A, et al.: Good rehabilitation outcomes and improved nutritional status after treatment with the Japanese herbal medicine Ninjin'yoeito in an elderly patient with hip fracture and sarcopenia: a case report. *Front Nutr* 7: 85, 2020

【文献レビュー】

高齢者のフレイルに対する
人參養栄湯の長期投与 — 症例報告 —

原著論文 Sakisaka N.: Long-term administration of ninjin'yoeito to treat frailty in older adults: A case series. *Neuropeptides* 2022 Jun;93: 102244. doi: 10.1016/j.npep.2022.102244.

医療法人向坂医院(大阪府) 向坂 直哉

高齢者の虚弱化の要因として問題となっている低栄養は、サルコペニアを引き起こすだけでなく、さらにはフレイルの状態に陥る可能性がある。フレイルへの介入方法として食事療法や運動療法に関する報告は散見されるが、薬物療法に関する報告は少ない。

筆者は、以前に100例以上のフレイル症例を対象に人參養栄湯の24週間投与により握力と筋質点数が人參養栄湯の非投与群に比して有意に改善することを報告した。さらに本稿では、当該研究において人參養栄湯を引き続き24ヵ月間にわたって投与し、握力と筋質点数の推移を観察しえた3症例を供覧し、人參養栄湯の長期継続投与が高齢者のフレイルやサルコペニアを改善する可能性が高いことを示した。

Keywords フレイル、サルコペニア、人參養栄湯、握力、筋質

はじめに

日本では急速に高齢化が進んでおり、高齢者の虚弱化の要因となる低栄養が問題となっている。低栄養はサルコペニア、すなわち筋肉量の減少を引き起こしやすい。また認知機能低下や社会的孤立と相まってフレイルという状態に陥りやすい。この課題を解決する手段の一つとして厚生労働省は、75歳以上を対象とした後期高齢者健診を2020年4月からいわゆる「フレイル健診」と位置づけ、フレイル該当者への保健指導などをはじめた。

医療従事者や介護従事者は、まずフレイルをよく理解する必要がある。フレイルと健常状態は双方向に移行しうるものであることを理解し、必要に応じて適切な介入をするべきである。フレイルに対する栄養療法としては、タンパク質やビタミンD、E、Cなどを積極的に摂取することが推奨されている¹⁾。運動療法としては、ウォーキングなどの有酸素運動に加えて、ややきついと感じるレベルの負荷を伴う筋力トレーニングを週2~3回行うことが推奨されている²⁾。一方、フレイルやサルコペニアに対する薬物療法に関する研究は少ない。

筆者は以前、気血両虚を伴うフレイル症例に対して気血双補剤である人參養栄湯を投与し、速やかにフレイルから健常状態へと回復することができた症例を複数経験した。これらの経験をもとに、身体的フレイルに対する人參養

湯の効果を確認するため、100症例以上を対象に24週間にわたる前向きコホート研究を行った³⁾。研究は6つの医療機関で多施設共同臨床研究として実施された。この研究により、人參養栄湯を投与されたグループは非投与グループと比較して握力と筋質点数が有意に改善することを明らかにした。握力は心血管疾患や癌などの長期予後に影響を与える因子であることが報告されている⁴⁾。また、筋質点数は筋肉の状態や組成を評価する指標であり^{5, 6)}、握力の維持や改善に重要な役割を果たす可能性があることから、前述の対象症例に対して24ヵ月間にわたって観察を続けた。観察期間中に様々な理由によって人參養栄湯を一時休薬したり十分な追跡ができなかった症例が多かったため、今回は最後まで追跡しえた症例のなかから、人參養栄湯が握力や筋質に対してとくに有効であった3症例について報告する。

症例報告

- ・年齢は調査開始時のものである。
- ・クラシエ人參養栄湯エキス細粒7.5g/日(以下、人參養栄湯)を使用し、24ヵ月間毎日投与した。
- ・筋質点数の測定には(株)タニタ社製(東京、日本)の体組成計RD-903またはRD-501を用いた。

症例1

82歳、男性。基礎疾患は肺癌術後、主訴は病後の体力低下、息切れであった。現症は身長165.0cm、体重65.9kg、握力は右22.00kg・左16.00kg、筋質点数は35点であった。血清アルブミンとヘモグロビンの値はそれぞれ4.0g/dLと12.1g/dLであった。

握力は、人參養榮湯投与6ヵ月後で右21.70kg・左21.70kg、12ヵ月後で右22.80kg・左21.60kg、24ヵ月後で右22.60kg・左21.40kgと推移した。筋質点数は、人參養榮湯投与6ヵ月後で52点、12ヵ月後で48点、24ヵ月後で47点と推移した(図1)。握力の平均年間変化率は、右+1.4%、左+16.9%であり、筋質点数は+17.1%であった。24ヵ月後で、血清アルブミンとヘモグロビンの値はそれぞれ4.3g/dLと12.1g/dLであり、平均年間変化率は、+3.8%および+0.8%であった。

症例2

68歳、女性。基礎疾患は膵臓癌と糖尿病、主訴は病後の体力低下と貧血であった。現症は体重48.5kg、握力は右24.09kg・左22.30kg、筋質点数は42点であった。血清アルブミンとヘモグロビンの値はそれぞれ3.8g/dLと11.1g/dLであった。

握力は、人參養榮湯投与6ヵ月後で右26.80kg・左23.20kg、12ヵ月後で右26.70kg・左23.10kg、24ヵ月後で右25.55kg・左23.05kgと推移した。筋質点数は、人參養榮湯投与6ヵ月後で42点、12ヵ月後で45点、24ヵ月後で43点と推移した(図2)。握力の平均年間変化率は、右+3.0%、左+1.7%であり、筋質点数は+1.2%であった。24ヵ月後で、血清アルブミンとヘモグロビンの値はそれぞれ4.1g/dLと11.8g/dLであり、平均年間変化率は、+3.9%および+3.2%であった。

症例3

73歳、女性。基礎疾患は脳出血後遺症の右半身不全麻痺、高血圧、気管支喘息で、主訴は冷え、息切れであった。現症は身長150.0cm、体重55.1kg、握力は右9.10kg・左21.20kg、筋質点数は40点であった。血清アルブミンとヘモグロビンの値はそれぞれ3.9g/dLと12.9g/dLであった。

握力は、人參養榮湯投与6ヵ月後で右13.80kg・左

21.20kg、12ヵ月後で右13.70kg・左21.30kg、24ヵ月後で右13.55kg・左21.25kgと推移した。筋質点数は、人參養榮湯投与6ヵ月後で31点、12ヵ月後で38点、24ヵ月後で40点と推移した(図3)。握力の平均年間変化率は、右+24.5%、左+0.1%であり、筋質点数は+0.4%であった。24ヵ月後で、血清アルブミンとヘモグロビンの値はそれぞれ4.2g/dLと13.1g/dLであり、平均年間変化率は、+3.8%および+0.8%であった。

図1 症例1の握力と筋質点数の推移

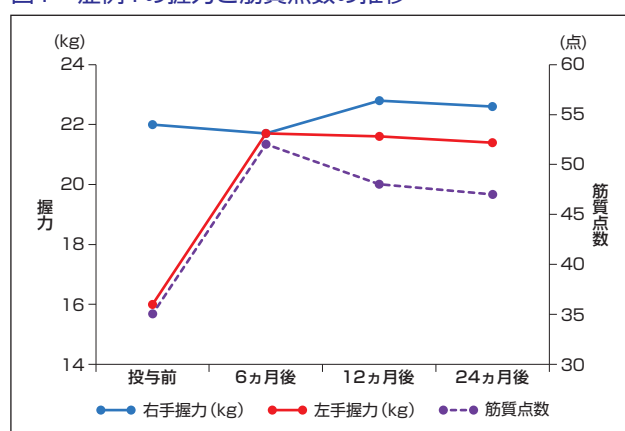


図2 症例2の握力と筋質点数の推移

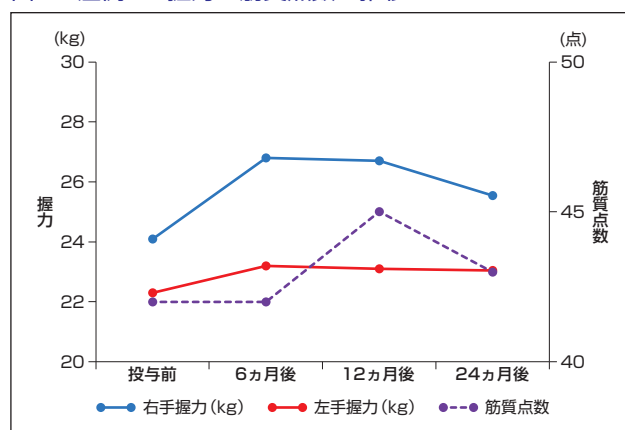
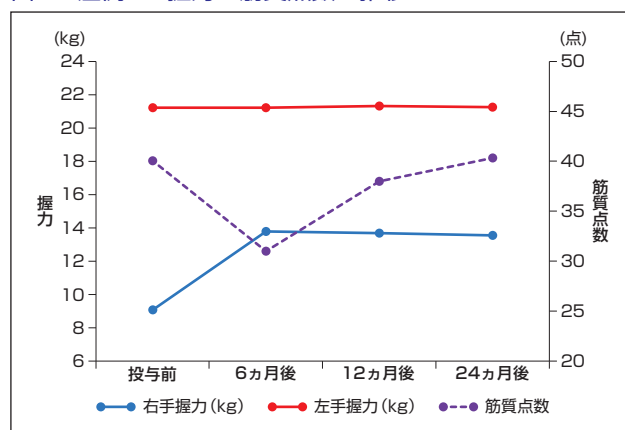


図3 症例3の握力と筋質点数の推移



考 察

人參養榮湯は12種類の生薬から構成される、中国を起源とした日本の伝統的な漢方薬の一つである。倦怠感、食欲不振、手足の冷え、貧血などの症状がある患者に適用され、その有用性から高齢者によく使用される。また、いくつかのRCTは人參養榮湯が難病の治療と副作用の軽減に有用であることを示している⁷⁾。

今回、人參養榮湯の長期処方か握力や筋質に対して良好な影響を与えたと考えられる3症例について報告した。高齢者のフレイルに対し人參養榮湯を使用し、24ヵ月間もの間観察した研究は他にはない。2019年に日本の文部科学省が公表した「体力・運動能力調査報告書⁸⁾」(表1)から試算すると、男性は年間約0.44kgずつ、女性は年間約0.26kgずつ握力が低下する。表2は、今回報告した3症例と類似した背景をもち、人參養榮湯を投与しなかった3症例の経過を示している。人參養榮湯を投与しなかった全てのケース

表1 体力・運動能力調査報告書

年齢 (歳)	握力 (kg)					
	男子			女子		
	標本数	平均値	標準偏差	標本数	平均値	標準偏差
6	1125	9.44	2.21	1117	8.745	2.03
7	1120	11.18	2.40	1121	10.44	2.22
8	1119	12.80	2.74	1115	12.07	2.57
9	1120	14.64	2.96	1121	13.99	2.90
10	1108	16.60	3.56	1115	16.36	3.63
11	1115	19.70	4.27	1125	19.37	4.28
12	1382	23.94	6.03	1381	21.85	4.52
13	1388	30.39	7.27	1383	24.32	4.35
14	1394	34.81	7.25	1384	25.71	4.41
15	1419	37.82	7.04	1413	25.59	4.65
16	1436	39.98	7.20	1423	26.35	4.63
17	1418	41.54	7.67	1424	26.76	4.81
18	928	41.33	6.76	1014	26.27	4.56
19	752	41.69	6.60	674	26.11	4.67
20-24	1329	45.97	7.10	1085	28.12	4.57
25-29	1397	46.56	6.77	1039	27.87	4.90
30-34	1364	47.14	7.25	1138	28.72	4.70
35-39	1526	47.05	7.14	1484	29.02	4.77
40-44	1709	46.48	6.71	1642	28.98	4.47
45-49	1515	46.37	6.55	1451	28.89	4.47
50-54	1301	45.61	6.46	1276	27.94	4.33
55-59	1103	44.48	6.12	1141	27.16	4.07
60-64	1179	43.16	6.00	1311	26.52	3.96
65-69	926	39.68	6.04	926	25.21	3.88
70-74	931	37.83	5.55	927	23.88	3.90
75-79	926	35.32	5.69	927	22.62	3.88

平成30年度体力・運動能力調査報告書
https://www.mext.go.jp/sports/b_menu/toukei/chousa04/tairyoku/kekka/k_detail/1421920.htm

で、握力、筋質点数、および栄養指標は24ヵ月後に減少した。比較すると、今回報告した3症例は重篤な基礎疾患にも関わらず良好な経過であり、人參養榮湯が有効であった可能性が高い。握力と筋質の関係は連動しており、筋質が握力に強い影響を及ぼした可能性が高いと考えられる。基礎研究によると、陳皮によるグレリン産生促進⁹⁾、人參によるAMPK活性化¹⁰⁾、五味子による骨格筋のPGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1 α) 発現誘導¹¹⁾が明らかにされている。人參養榮湯はこれらの生薬をすべて含んでいることからフレイルやサルコペニアを改善させる大きなポテンシャルを持つと考えられる。また、ヒト早発性老化症候群モデルマウスの研究では、人參養榮湯の投与により加齢に伴う筋萎縮が減少し、その機序としてAtrogin-1に対する筋分解の抑制と4E-BP1に対する筋合成の促進が考えられている¹²⁾。COPDモデルマウスを用いた研究では、人參養榮湯は筋肉におけるPGC-1 α の発現を増加させ、喫煙によって誘発される骨格筋合併症の抑制に関与することも報告されている¹³⁾。さらに人參養榮湯は、視床下部弓状核に存在するグレリン応答性とグレリン非応答性のNPYニューロンの両方を活性化することで、シスプラチン誘発性の食欲不振を抑制することが報告されている¹⁴⁾。したがって、これらの骨格筋維持と食欲改善のメカニズムにより、握力と筋質を維持していると考えられる。

表2 人參養榮湯が投与されなかった3症例

非投与 症例1 (83歳、男性)	観察前	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	平均年間 変化量
右握力(kg)	24.20	23.20	22.80	21.00	-6.6%
左握力(kg)	19.10	19.00	18.80	18.10	-2.6%
筋質点数(点)	42.0	41.0	39.0	37.0	-6.0%
血清アルブミン(g/dL)	4.3	-	-	4.1	-2.3%
ヘモグロビン(g/dL)	13.1	-	-	12.5	-2.3%
非投与 症例2 (70歳、女性)	観察前	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	平均年間 変化量
右握力(kg)	23.50	23.10	24.20	22.50	-2.1%
左握力(kg)	21.80	22.90	22.00	20.10	-3.9%
筋質点数(点)	38.0	39.0	37.0	35.0	-3.9%
血清アルブミン(g/dL)	4.0	-	-	3.9	-1.3%
ヘモグロビン(g/dL)	12.0	-	-	11.8	-0.8%
非投与 症例3 (72歳、女性)	観察前	6ヵ月	12ヵ月	24ヵ月	平均年間 変化量
右握力(kg)	19.40	20.00	19.10	17.90	-3.9%
左握力(kg)	19.90	19.80	17.30	18.00	-4.8%
筋質点数(点)	41.0	39.0	41.5	38.1	-3.5%
血清アルブミン(g/dL)	4.0	-	-	3.6	-5.0%
ヘモグロビン(g/dL)	10.3	-	-	9.3	-4.9%

[参考文献]

- 1) Bartali B, et al.: Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006 Jun; 61 (6) : 589-93. doi: 10.1093/gerona/61.6.589.
- 2) Bonnefoy M, et al.: The effects of exercise and protein-energy supplements on body composition and muscle function in frail elderly individuals: a long-term controlled randomized study. *Br J Nutr*. 2003 May; 89 (5) : 731-9. doi: 10.1079/BJN2003836.
- 3) Sakisaka N, et al.: A clinical study of Ninjin'yoeito with regard to frailty. *Front Nutr*. 2018 Sep 24; 5: 73. doi: 10.3389/fnut.2018.00073. eCollection 2018.
- 4) Celis-Morales C.A, et al.: Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: a prospective cohort study of half a million UK biobank participants. *BMJ*. 2018 May 8; 361: k1651. doi: 10.1136/bmj.k1651.
- 5) Motomatsu, M, et al.: Examination of whether muscle quality is an indicator of athletic performance. *Jpn. J. Replacement Arthroplast*. 45, 397-398, 2015
- 6) Taniguchi M, et al.: Establishment of qualitative evaluation method for skeletal muscle in old age and its clinical application. *Jpn. J. Phys. Therapy Fundam*. 22: 25-31, 2019
- 7) Takayama S, et al.: Perspective on the use of Ninjin'yoeito in modern medicine: a review of randomized controlled trials. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019 Sep 2; 2019: 9590260. doi: 10.1155/2019/9590260. eCollection 2019.
- 8) Japan Sports Agency, 2019. Physical Fitness and Athletic Ability Survey Report.
https://www.mext.go.jp/sports/b_menu/toukei/chousa04/tairyoku/kekka/k_detail/1421920.htm (accessed 13 November 2020) .
- 9) Takeda H.: Rikkunshi-to increases acylghrelin secretion by 5-HT₂ receptor antagonism and improves anorexia caused by cisplatin. In: *Recent Progress of Kampo Medicine in Obstetrics and Gynecology* 25: 19-26, 2008
- 10) Park MW, et al.: 20 (S) -ginsenoside Rg3 enhances glucose-stimulated insulin secretion and activates AMPK. *Biol Pharm Bull*. 2008 Apr; 31 (4) : 748-51. doi: 10.1248/bpb.31.748.
- 11) Kim YJ, et al.: Omija fruit extract improves endurance and energy metabolism by upregulating PGC-1 α expression in the skeletal muscle of exercised rats. *J Med Food*. 2014 Jan; 17 (1) : 28-35. doi: 10.1089/jmf.2013.3071.
- 12) Takahashi R, et al.: Effects of ninjin'yoeito on mouse survival and aging phenotype. *Jpn. J. Psychosom. Intern Med* 22: 16-19, 2018
- 13) Miyamoto A, et al.: Ninjin'yoeito ameliorates skeletal muscle complication in COPD model mice by upregulating peroxisome proliferator-activate receptor γ coactivator-1 α expression. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020 Nov 27; 15: 3063-3077. doi: 10.2147/COPD.S280401. eCollection 2020.
- 14) Goswami C, et al.: Ninjin-yoeito activates ghrelin-responsive and unresponsive NPY neurons in the arcuate nucleus and counteracts cisplatin-induced anorexia. *Neuropeptides*. 2019 Jun; 75: 58-64. doi: 10.1016/j.npep.2019.03.001. Epub 2019 Mar 6.

血液透析患者の腎性貧血における Hb変動に対する人參養榮湯の予備的検討

医療法人 癒水会 会津クリニック (福島県) 玉木 信

目的: 血液透析 (HD) 患者の腎性貧血におけるHb変動に対する人參養榮湯 (NYT) の効果を検討した。

対象と方法: 赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) とNYTを12ヵ月以上併用しているHD患者11例を対象にNYT投与後6ヵ月を対照期、その後6ヵ月を比較期と定義し、Hb、ESA、TSATそれぞれの変動係数 (CV) を両期で比較した。

結果: 対照期のHb-CVが高値であった7例でHb-CVが有意に低下したが、低値であった4例で有意差を認めなかった。ESA-CVとTSAT-CVはともに有意差を認めなかった。

まとめ: NYTはHb-CVが高値の症例でESA変動やTSAT変動とは非依存的にHb変動を抑制していることが示唆された。

Keywords 血液透析、腎性貧血、人參養榮湯、ヘモグロビン変動、Ebbenらの6分類

緒言

血液透析 (HD) 患者の代表的な合併症に腎性貧血があげられる。治療には主として赤血球造血刺激因子製剤 (ESA) が使用され、Hb値を10g/dL以上12g/dL未満 (目標値) に維持するよう推奨されている¹⁾。しかし、ESA投与中にHb値が目標値を周期的に上下に逸脱する状態 (Hb変動) が認められる²⁾。Hb変動は死亡や入院などの予後に悪影響を与えるため、腎性貧血の治療には貧血の改善のみならずHb変動を考慮した管理が必要である³⁾。Hb変動を抑制するために短時間作用型と持続型ESAや鉄剤の比較、それぞれの投与方法の工夫が試みられているが⁴⁾、Hb変動を示す患者が一定の割合で存在する^{3, 4)}。

人參養榮湯 (NYT) は、効能・効果に貧血などが記載されている漢方薬であり、HD患者の腎性貧血に対する貧血改善効果やESA量削減効果が報告されているが、Hb変動に対しては見当たらない^{5, 6)}。NYTにHb変動を抑制させる効果が認められれば腎性貧血患者の予後への貢献に期待できる。今回、ESAとNYTを12ヵ月以上併用投与しているHD患者の腎性貧血を対象にHb変動に与える影響をNYT投与後6ヵ月間 (対照期) とその後の6ヵ月間 (比較期) で比較した。

対象と方法

1. 対象

2017年9月以後に当院で維持血液透析を行い、ESA (エポエチン カップ (遺伝子組換え) [エポエチンアルファ後続1] : キッセイ薬品) とクラシエ人參養榮湯エキス細粒 (7.5g/日、以下NYT) を12ヵ月以上継続投与している患者11例を対象とした。NYT投与後6ヵ月間を対照期、その後の6ヵ月間を比較期と定義し、次の観察項目を両期間で比較した。ESAはHb値を目標値に維持するよう適宜増減した。

2. 観察項目

当院で定期的実施しているHb値、鉄関連因子、栄養関連因子、体重を測定した。血液検査は1ヵ月に1回測定した。ESA使用量は血液検査実施前1ヵ月間の週当たりの平均値 (IU/週) を算出した。Hb変動の指標は次の2法を用いた。①Hb値の変動係数 (CV) ; 観察期間6ヵ月間の標準偏差 (SD) を平均値で除して算出した⁴⁾。生化学的パラメータのCVも同様に算出した。②Ebbenらの6分類 (E-6分類) ; 観察期間6ヵ月間にHb値が目標値内を推移したTG群、低値を推移したLow群、目標値と低値で推移したLAL群、目標値と高値で推移したLAH群、低値と目標値と高値で推移したHA群、高値で推移したHigh群に分類した³⁾。各パラメータの対照期の平均値は、各症例について対照期

6ヵ月間の平均値を算出した。Geriatric nutritional risk index (GNRI)はYamadaらの式で算出した⁷⁾。各値の変化量(δ)は、比較期から対照期を減じて算出した。Hbの目標値以下への乖離値(Hb目標下限乖離値)は、目標下限値(10g/dL)未満であった時のHb値を10g/dLから減じて算出した。Hb目標下限乖離値の平均値(Hb目標下限乖離値平均)は、各Hb目標下限乖離値の合計をHb目標下限値未満であった回数で除して算出した。Hb目標下限値未満への逸脱率は、観察期間6ヵ月中に10g/dL未満、9.5g/dL以下、9.0g/dL以下になったそれぞれの測定回数を全測定回数で除して算出した。

3. 統計学的検討

平均値±標準偏差(mean±SD)で示した。統計解析にはEZR(自治医科大学附属さいたま医療センター)を用いて⁸⁾、対応のあるt検定、Student's t-test、Fisher正確検定、ピアソンの累積相関係数、スピアマンの順位相関係数、重回帰分析、2直線の比較に共分散分析を実施した。名義変数を説明変数に組み入れた重回帰分析ではダミー変数(0と1)を設定した。それぞれ $p < 0.05$ を有意水準とした。

表1 患者背景

項目		全例(n=11)	低値群(n=4)	高値群(n=7)	p値
性別	男性	5例	1例	4例	0.545
	女性	6例	3例	3例	
年齢(歳)	年齢(歳)	75.6(10.5)	69.0(7.4)	79.4(10.4)	0.114
	身長(cm)	153.9(7.3)	152.4(8.0)	154.7(7.4)	0.639
原疾患	糖尿病腎症	7例	3例	4例	0.300
	腎硬化症	3例	0例	3例	
	腎硬化症+糖尿病腎症	1例	1例	0例	
対照期の平均値	透析歴(ヵ月)	79.0(55.2)	54.3(35.7)	93.1(61.6)	0.280
	体重(kg)	49.5(7.6)	55.4(3.4)	46.2(7.4)	0.047
	BMI(kg/m ²)	20.9(2.9)	23.9(1.8)	19.2(1.7)	0.002
	ESA(IU/週)	4867.6(2140.2)	5762.5(2850.2)	4356.3(1653.2)	0.319
	Hb(g/dL)	10.3(0.3)	10.4(0.5)	10.3(0.2)	0.492
	RBC($\times 10^4$ /mm ³)	339.1(22.5)	345.8(33.3)	335.3(15.5)	0.484
	Fe(μ g/dL)	58.3(17.6)	56.7(15.9)	59.2(19.7)	0.832
	TSAT(%)	30.6(12.0)	27.1(6.6)	32.5(14.3)	0.502
	TP(g/dL)	6.5(0.6)	7.0(0.6)	6.2(0.4)	0.045
	ALB(g/dL)	3.8(0.3)	3.9(0.3)	3.7(0.3)	0.400
	GNRI	95.8(7.5)	103.0(2.4)	91.7(6.0)	0.006
	CRP(mg/dL)	0.66(1.36)	1.38(2.23)	0.25(0.25)	0.201
対照期の変動係数	ESA-CV	0.437(0.240)	0.221(0.157)	0.560(0.185)	0.013
	RBC-CV	0.113(0.054)	0.052(0.026)	0.147(0.029)	<0.001
	TSAT-CV	0.284(0.114)	0.202(0.062)	0.332(0.112)	0.065
	TP-CV	0.036(0.016)	0.026(0.011)	0.041(0.016)	0.129
	ALB-CV	0.039(0.011)	0.032(0.007)	0.043(0.012)	0.163
	GNRI-CV	0.022(0.001)	0.019(0.006)	0.023(0.007)	0.336

平均(SD)、対照期の平均値：投与開始時から6ヵ月後までの平均値、TP：総タンパク、CV：変動係数、GNRI=(14.89×ALB)+41.7×(現体重/標準体重)p値(低値群 vs 高値群)；性別と原疾患(Fisher正確検定)、他(Student's t-test)

結果

1. 全例の患者背景(表1)とHb変動係数およびESA変動係数の推移(図1：次頁参照)

対象11例(全例)の対照期の平均値についてESA量(IU/週)は6000以上が3例、TSAT(%)は全例で基準値下限(21)以上、血清総タンパク(TP：g/dL)は8例で基準値下限(6.5)以下、ALB(g/dL)は5例で基準値下限(3.7)以下であった。

全例において対照期に比べて比較期でHb-CVが低下傾向を示し、ESA-CVに有意差を認めなかった。

2. 対照期Hb変動係数とHb変動係数変化量の相関関係(図2：次頁参照)

全例を対象として、対照期Hb-CVとHb-CVの変化量(δ Hb-CV)に有意な負の相関関係が認められた。

3. 低値群と高値群の患者背景(表1)とHb変動係数およびESA変動係数の推移(図1：次頁参照)

図2(次頁参照)で得られた一次関数式のX軸(対照期Hb-

CV)との交点(0.073)を基準に、交点以下を低値群(4例)、以上を高値群(7例)に分類した。対照期平均値について、低値群に比べて高値群で体重、BMI、TP、GNRIが有意に低く、ESA量、Hb値、Fe、TSATに有意差を認めなかった。対照期のCVは、低値群に比べて高値群でESA-CVとRBC-CVで有意に高く、TSAT-CVは高い傾向、TP-CVとGNRI-CVに有意差を認めなかった。

図1 Hb変動係数とESA変動係数の推移

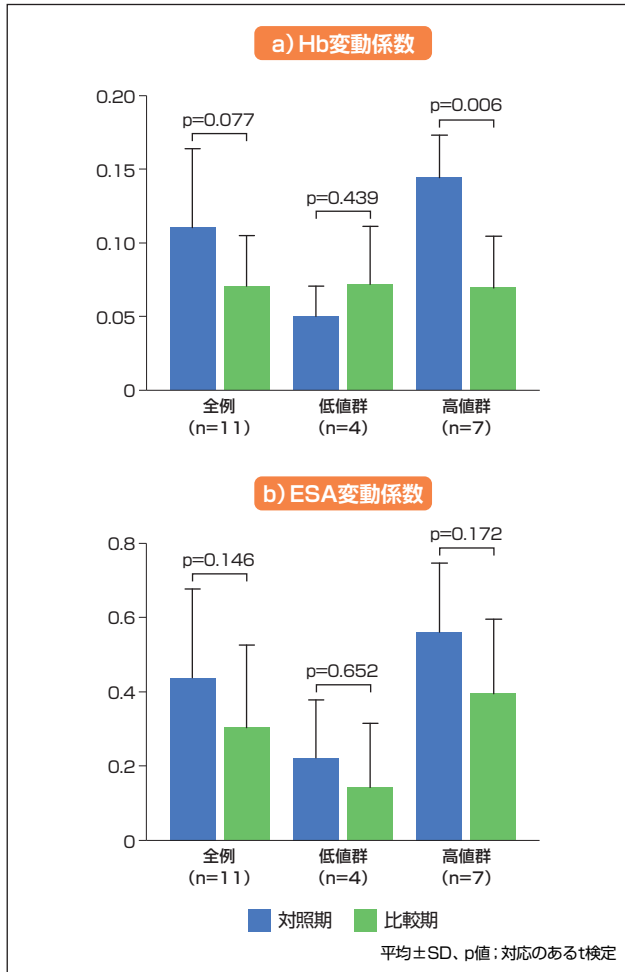
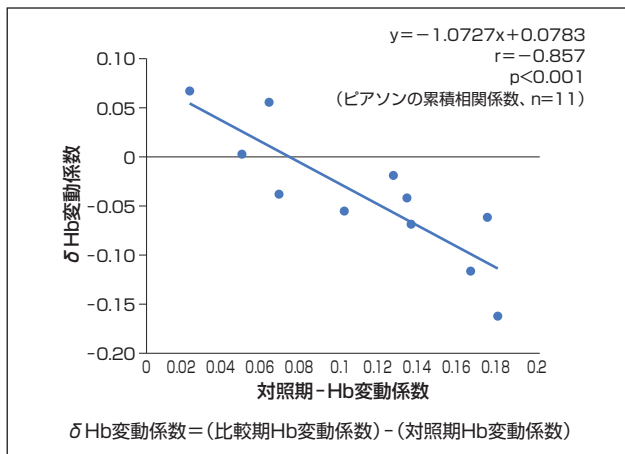


図2 対照期Hb変動係数とHb変動係数変化量の相関関係



高値群では対照期に比べて比較期でHb-CVが有意に低下し、ESA-CVに有意差を認めなかった。低値群ではいずれのCVも有意差を認めなかった。

4. 対照期におけるHb変動係数とESA変動係数の回帰直線の低値群と高値群の比較(図3)

対照期のESA-CV(X軸)とHb-CV(Y軸)の回帰直線を低値群と高値群で比較したところ、直線の傾きに有意差を認めなかったが(交互作用; $p=0.656$)、Y軸切片に有意差を認めた(群別変数; $p=0.012$)。

5. 対照期におけるTP、ALBおよびGNRIとHb目標下限乖離値の相関関係(図4)

対照期におけるHb目標下限乖離値は、低値群(n=7)に比べて高値群(n=18)で有意に高かった。Hb値が目標下限値未満であった時のALBおよびGNRIは、低値群に比べて高値群で有意に低く、TPは低下傾向を示した。対照期におけるHb目標下限乖離値は、その時のTP、ALBおよびGNRIそれぞれと有意な負の相関関係を示した。

6. 高値群におけるHb変動係数とESA変動係数の回帰直線の対照期と比較期の比較(図5)

高値群におけるESA-CV(X軸)とHb-CV(Y軸)の回帰直線を対照期と比較期で比べたところ、直線の傾きに有意差を認めなかったが(交互作用; $p=0.698$)、Y軸切片に有意差を認めた(群別変数; $p=0.003$)。

図3 対照期におけるHb変動係数とESA変動係数の回帰直線の低値群と高値群の比較

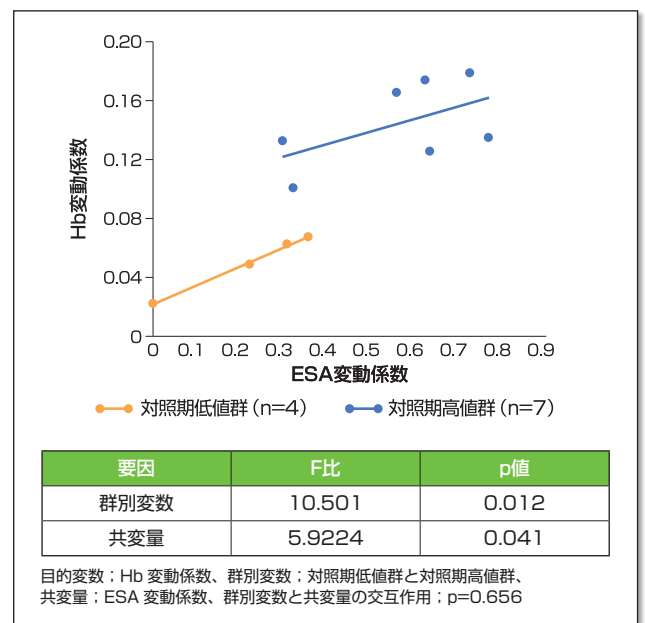


図4 対照期におけるTP、ALBおよびGNRIとHb目標下限乖離値の相関関係

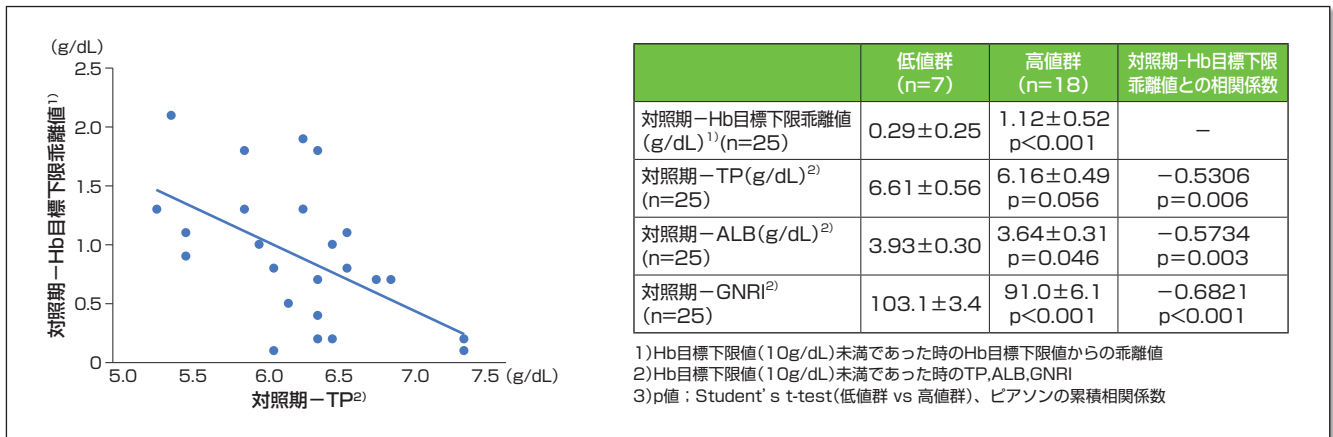
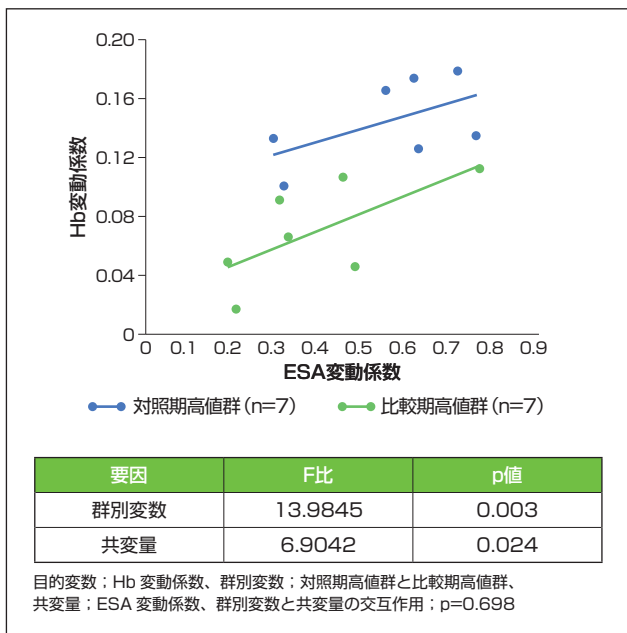


図5 高値群におけるHb変動係数とESA変動係数の回帰直線の対照期と比較期の比較



7. 対照期と高値群それぞれのHb変動係数に影響を与える因子の検討(表2: 次頁参照)

全例において対照期のHb-CVに影響を及ぼす因子を検討する目的で、目的変数をHb-CV、説明変数をESA-CV、TSAT-CVおよび試験群(対照期低値群 vs 対照期高値群)とした重回帰分析を行ったところ、自由度調整済R²が0.8920で有意差を認め、ESA-CVと試験群が有意な独立した因子として抽出された。高値群のHb-CVに影響を及ぼす因子を検討する目的で同様の重回帰分析を行ったところ、自由度調整済R²が0.8642で有意差を認め、ESA-CV、TSAT-CVおよび試験群(高値群対照期 vs 高値群比較期)が有意な独立した因子として抽出された。

8. Ebbenの6分類の推移(表3: 次頁参照)

全例、低値群および高値群のいずれにおいても対照期に

比べて比較期で有意差を認めなかったが、全例および高値群でHAの減少とLALおよびTGの増加を認めた。

9. 高値群におけるHb目標下限値未満への逸脱率とHb目標下限乖離値平均の推移(表4: 次頁参照)

高値群において対照期に比べて比較期では、Hb目標下限値未満への逸脱率は10g/dL未満で差を認めなかったが、9.0g/dL以下と9.5g/dL以下で有意に減少し、Hb目標下限乖離値平均は有意に減少した。

考察

2005年にFishbaneらはESA投与中の患者にHb変動が起きることを報告し⁹⁾、その要因はESAや鉄剤の投与や用量調節、炎症や栄養状態などが挙げられている²⁾。Hb値を目標値内に維持しておくことは難しく、岩崎らは約85%の患者にHb変動が見られると報告している³⁾。今回も対照期で11例中10例にHb変動を認めた。Hb変動の評価方法は幾つか報告されているが、今回、定量的指標であるHb-CVとE-6分類を用いた。その結果、全例ではHb-CVが低下傾向であったが、対照期のHb-CVとδHb-CVの相関関係から得られた一次関数式をもとに高値群と低値群に分類したところ、低値群では有意差を認めなかったが高値群では有意に低下した(図1)。δHb-CVは、低値群に比べて高値群で有意に低かった(低値群; 0.022±0.049、高値群; -0.075±0.049、p=0.011、Student's t-test、データ示さず)。以上からNYTにはHb変動に対して効果を示しやすい患者背景が存在し、その一つがHb変動の高い患者であることが示唆された。今回とは異なる定量的なHb変動の指標を用いて分類した高値群は、低値群に比べて入院累積率が高く生存率の低いことが報告されている¹⁰⁾。NYTの効果はHb-CVの比較的高値

表2 対照期と高値群それぞれのHb変動係数に影響を与える因子の検討

目的変数	説明変数	全例(n=11)		高値群(n=7)	
		偏回帰係数	p値	偏回帰係数	p値
Hb変動係数 ¹⁾	ESA変動係数 ¹⁾	0.0925	0.028	0.1111	0.002
	TSAT変動係数 ¹⁾	0.1259	0.073	0.1107	0.005
	試験群	0.0465	0.031	—	—
	対照期-低値群(0)				
	対照期-高値群(1)				
	試験群	—	—	-0.0621	<0.001
	高値群-対照期(0)				
	高値群-比較期(1)				
自由度調整済R ²		0.8920(p<0.001)		0.8642(p<0.001)	

1)全例：対照期の変動係数、高値群：高値群の変動係数、(0,1)：ダミー変数

表3 Ebbenの6分類の推移

		比較期			Fisher正確検定
		HA	LAL	TG	
全例(n=11) 対照期	HA	0例	3例	1例	p=0.236
	LAL	0例	5例	1例	
	TG	1例	0例	0例	
低値群(n=4) 対照期	HA	0例	0例	0例	p=0.500
	LAL	0例	2例	1例	
	TG	1例	0例	0例	
高値群(n=7) 対照期	HA	0例	3例	1例	p>0.999
	LAL	0例	3例	0例	
	TG	0例	0例	0例	

HA：Hb値が目標値内と低値と高値で推移、

LAL：Hb値が目標値内と低値で推移、TG：Hb値が目標値内を推移

表4 高値群におけるHb目標値未満への逸脱率とHb目標下限乖離値平均の推移

	高値群(n=7)	
	対照期	比較期
Hb値9.0g/dL以下への逸脱率(%)	26.2±16.3	7.1±8.9*
Hb値9.5g/dL以下への逸脱率(%)	40.5±8.9	11.9±12.6**
Hb値10.0g/dL未満への逸脱率(%)	42.9±8.9	31.0±27.9 ^{ns}
Hb目標下限値からの乖離値平均	1.15±0.37	0.52±0.43*

逸脱率：観察期間6ヵ月間(6回測定)中に各Hb値以下の回数の割合

Hb目標下限値：10.0g/dL

ns：p≥0.05、*：p<0.05、**：p<0.01(対応のあるt検定)

の患者といった限局的ではあるが、一定の臨床的意義はあ
ると考えられる。続いて高値群の特徴を検討した。今回、
対照期のESA-CVは低値群に比べて高値群で有意に高かつ
た(表1)。Hb-CVとESA-CVの相関関係が報告されている¹¹⁾
ため、ESA-CVとHb-CVの回帰直線を低値群と高値群で
比較したところ、直線の傾きに差を認めなかったがY軸切
片は高値群で有意に高かった(図3)。また、対照期において
TSAT-CVは低値群に比べて高値群で高い傾向を示し(表1)、
Hb-CVに影響することが考えられる⁴⁾。しかし、対照期に
おけるHb-CVを目的変数とした重回帰分析では、試験群
(低値群vs高値群)がESA-CVやTSAT-CVとは有意に独立
した因子として抽出された(表2)。したがって、高値群に

はESA-CVやTSAT-CVとは非依存的にHb-CVを増加させ
る因子の存在が示唆された。続いて、この非依存的因子に
ついて考察した。今回、対照期のTPやGNRIの平均値は対
照期のHb-CVと有意な負の相関関係が認められたことか
ら(TP；ピアソンの累積相関係数 $r=-0.6968$ 、 $p=0.017$ 、
GNRI；ピアソンの累積相関係数 $r=-0.7358$ 、 $p=0.010$ 、
データ示さず)、Hb-CVに影響を与えていることが示唆さ
れた。Hb変動群で低Hb値の原因として低TPや低ALBの
関与が推察されている¹²⁾。今回、TPやGNRIの対照期の
平均値は、低値群に比べて高値群で有意に低かった(表1)。
そこで、対照期のHb変動におけるHb目標下限値未満での
TP、ALBやGNRIの関与を検討した。その結果、Hb目標
下限乖離値は、その時点のTP、ALBおよびGNRIと有意
な負の相関関係を示し、低値群に比べて高値群ではHb目
標下限乖離値は有意に高く、その時点のTP、ALBやGNRI
は低かった(図4)。これらの結果は、石垣らの結論と同様
にTP、ALBやGNRIが低値ほどHb値は目標下限値からの
乖離の大きいことを示唆しており、高値群の特徴である
ESA-CVやTSAT-CVに非依存的な因子として、低TPや低
GNRIが目標下限値以下でのHb変動に関与していること
が推察される。NYTの使用目標は漢方医学的に気血両虚、
つまり痩せ型で低栄養状態と考えられ、今回推定される患
者背景と類似する。今後は、これらの関連性を検討するこ
とでNYTが効果を示しやすい患者背景を明らかにできれば、
服薬や医療経済的な患者負担の軽減に貢献すると考えら
れる。

高値群におけるNYTのHb-CV抑制作用に対するESA-
CVやTSAT-CVの関与を検討した。対照期に比べて比較期
では、ESA-CV(図1)やTSAT-CV(対照期； 0.33 ± 0.11 、
比較期； 0.38 ± 0.21 、 $p=0.535$ 、データ示さず)に有意
差を認めず、Hb-CVとESA-CVの回帰直線の傾きに差を
認めなかったがY軸切片が有意に低かった(図5)。また、

Hb-CVを目的変数とした重回帰分析では、試験群(対照期 vs 比較期)がESA-CVやTSAT-CVとは有意に独立した因子として抽出され(表2)、対照期と比較期の δ Hb変動係数に対して δ ESA-CVや δ TSTA-CVはそれぞれ有意な独立した因子として抽出されなかった(自由度調整済 $R^2=0.3535$ 、 $p=0.186$ 、 δ ESA-CV; 偏回帰係数 $=0.1047$ 、 $p=0.139$ 、 δ TSAT-CV; 偏回帰係数 $=0.0948$ 、 $p=0.307$ 、データ示さず)。これらの結果は、NYTのHb-CV抑制作用がESA-CVやTSAT-CV非依存的であることを示唆している。ESA-CVやTSAT-CVはESAや鉄剤の投与により影響を受けるが、今回のNYTのHb-CV抑制作用は、それらの人為的影響によるものではないと考えられた。

E-6分類は観察期間中のHb値の推移を目標値からの逸脱を指標に6つに分類する方法であり、入院や合併症の最も相対危険度の高いものがLow、次いでHAやLALと報告されている¹³⁾。今回、全例および高値群でE-6分類に有意な変化は認めなかった(表3)。しかし、E-6分類を変動幅に応じてスコア化(HA:スコア3、LAL:スコア2、TG:スコア1)したところ、対照期から比較期へのその変化量と δ Hb-CVに有意な正の相関関係が認められた(スピアマン順位相関係数: $r=0.6554$ 、 $p=0.029$ 、データ示さず)。したがって、Hb-CVの抑制がE-6分類に影響を与えていると考えられた。E-6分類では目標値からの逸脱の程度は反映されていない。Hb上昇と強い相関があるのはESAの増量⁹⁾、Hb値低下にはこれら以外にも慢性炎症や低栄養が絡んでいると考えられており²⁾、腎性貧血でALB低値群は貧血傾向の強いことが報告されている¹⁴⁾。したがって、Hb変動を評価する場合には目標値以下と以上の領域に分けることも重要であると思われるため、目標値からの逸脱を目標値上限以上とその下限以下に分けて考察した。高値群のHA4例がLAL3例とTG1例へ移行したことから、NYTはHAのHb目標値以上の領域のHb変動を抑制していると考えられた。続いて、高値群のHb目標値以下の領域について、そこへの逸脱率とその時のHb乖離値を指標に検討した(表4)。HD患者では目標値内と比較してHb値9g/dL未満では有意に死亡リスクが高く、9~10g/dLにおいても死亡リスクは高い傾向にある¹⁾。そこで、Hb値9.0g/dLを基本に9.5g/dL以下と10g/dL未満も加えて検討したところ、対照期に比べて比較期では9.0g/dL以下および9.5g/dL以下への逸脱率とHb目標下限乖離値平均が有意に減少した。以上から、NYTはHb目標値以下を目標値に近づけていることが示唆された。HD患者ではHb値の持続的低値は死亡のリスクが上昇すると報告されている⁴⁾。今回、NYTはHAおよびLALをTGへ移行させるまでには至らな

かったが、持続的低値や変動幅を抑制することでリスクの低い変動パターンに近づけていると考えられ、投与期間の延長によりLALがTGへ移行することが期待される。NYTの作用機序は不明であるが、Hb値が低値になるのを防いでいることに貧血改善作用⁶⁾が関係している可能性があるため¹⁴⁾、今後、栄養関連因子についても検討予定である。

今回、NYTはHb変動が比較的高値の症例で有効であることが示された。高値の症例は低栄養状態であると考えられ、NYTの使用目標と合致する。ESAの種類がHb変動に与える影響は少ない可能性も示唆されているため³⁾、本研究結果は持続型ESAに対しても応用可能であることが期待される。

【参考文献】

- 1) 山本裕康 ほか: 2015年版日本透析医学会 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌49: 89-158, 2016.
- 2) 佐内 透 ほか: 赤血球造血刺激因子製剤による透析患者でのヘモグロビン変動. 内科 129: 153-156, 2022
- 3) 岩崎 学 ほか: 血液透析患者を対象とした持続型ESA製剤とrHuEPO製剤のhemoglobin variabilityに与える影響の違いの検討. 透析会誌 44: 137-144, 2011
- 4) 足立美沙 ほか: 血液透析患者における2週に1回の鉄剤投与の試み. 腎と透析 83: 633-636, 2017
- 5) 玉木 信: 血液透析患者の腎性貧血に対する人參養湯の効果—ESA使用量削減に対して—. 医学と薬学 77: 247-254, 2020
- 6) 日ノ下文彦: Erythropoietin低反応性貧血に対し人參養湯の有効性が認められた血液透析の1症例. Prog. Med. 21: 2273-2277, 2001
- 7) 樋口輝美 ほか: 血液透析患者のGeriatric nutritional risk index (GNRI)と各種パラメータとの関連. 透析会誌 45: 937-945, 2012
- 8) Kanda Y.: Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 48: 452-458, 2013
- 9) Fisherbane S. et al.: Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Kidney Int 68: 1337-1343, 2005
- 10) 一色啓二 ほか: 慢性血液透析患者におけるヘモグロビン変動と予後の関係—びわこ臨床透析カンファレンス共同研究—. 透析会誌 50: 465-472, 2017
- 11) 前野七門 ほか: ESAの種類によるHb変動への影響の違い. 第59回日本透析医学会学術集会・総会, 2014年
- 12) 石垣久美子 ほか: 血液透析 (HD) 患者におけるヘモグロビン (Hb) 変動と鉄関連因子. 第56回日本透析医学会学術集会・総会, 2011年
- 13) James P. Ebben et al.: Hemoglobin Level Variability: Association with Comorbidity, Intercurrent Events, and Hospitalization. Clin J Am Soc Nephrol. 1: 1205-1201, 2006
- 14) 倉持元 ほか: 腎性貧血と栄養状態. 第54回日本農村医学会学術総会, 2005年