

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栄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

強の補劑』であり、フレイルの介入に最も適する薬劑であると言えます(図2)。「医聖」とも称される曲直瀬道三は『衆方規矩』において、気血兩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『療治經驗筆記』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2 人参養栄湯の歴史的適応：フレイル病態
— 最強の補劑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貼にし毛髮生じ、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

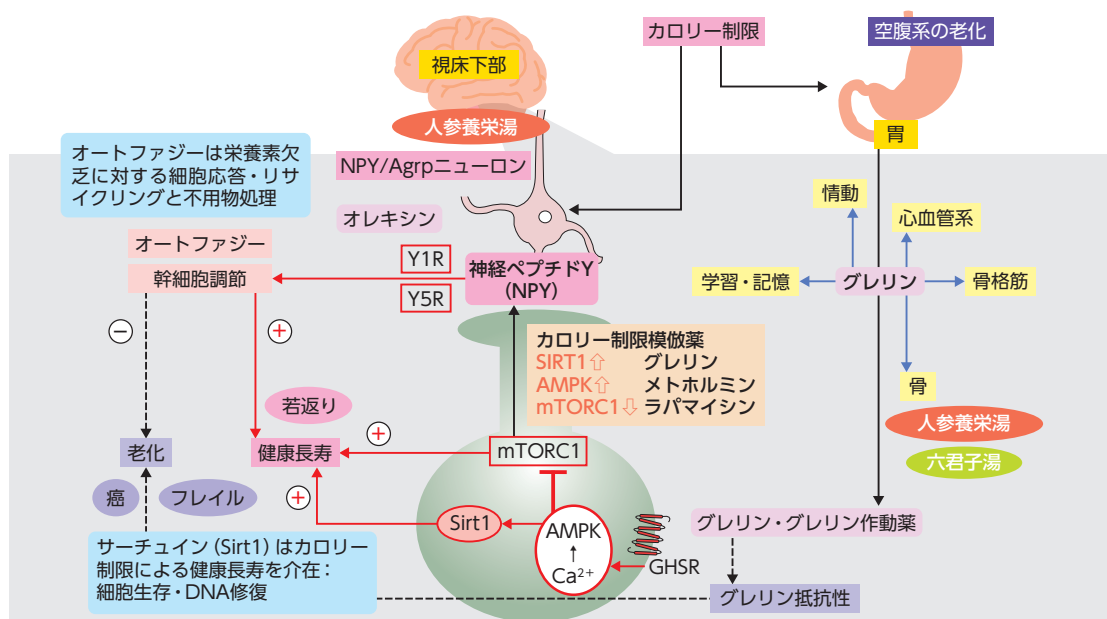
療治經驗筆記

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 |

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。

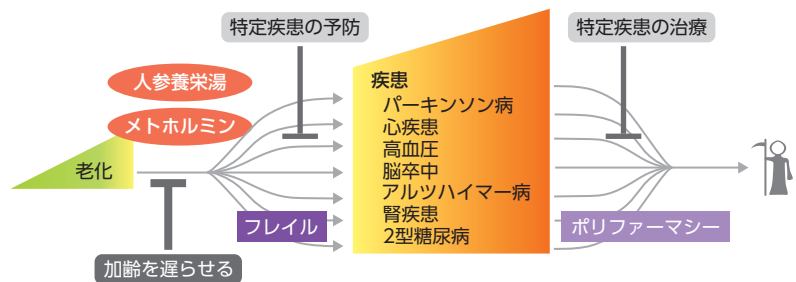
【参考文献】

- 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.: Healio 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)

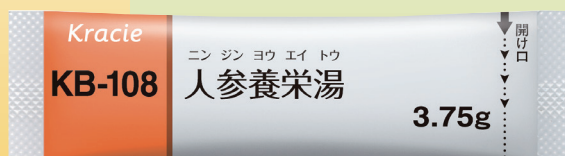
取材: 株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 写真: 林田大輔

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 薬価基準記載
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。