

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ないとは言い難い。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。

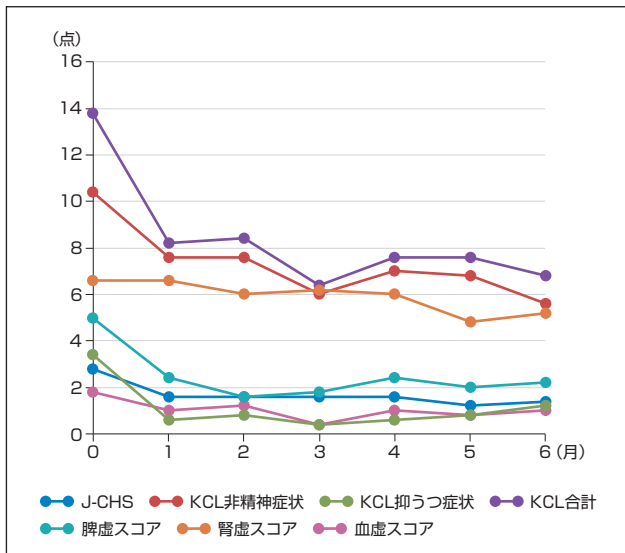
人參養榮湯の処方中断・中止した2症例

○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ぺ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

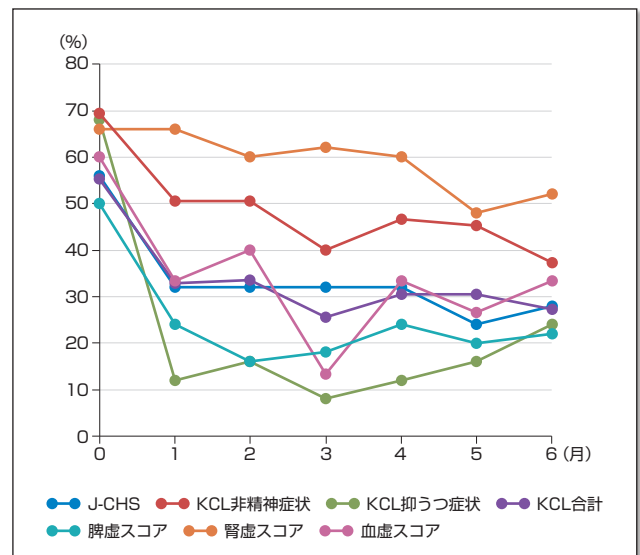


図3 各スコアの推移(症例1)

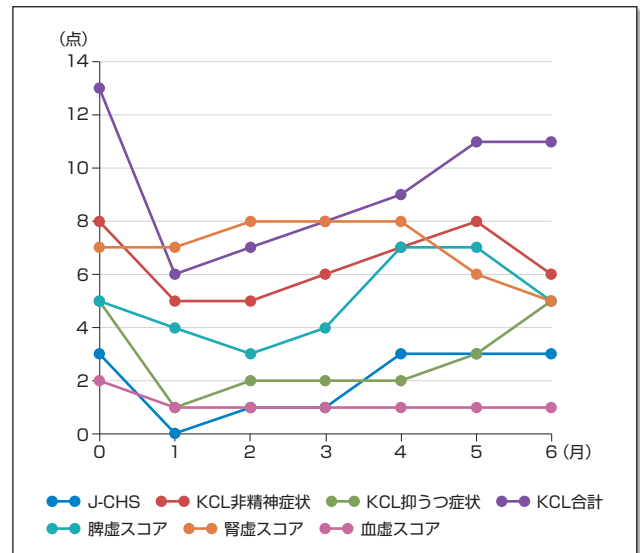
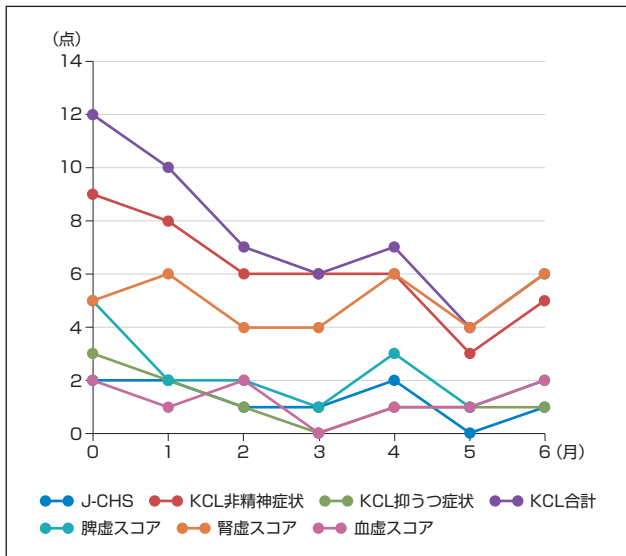


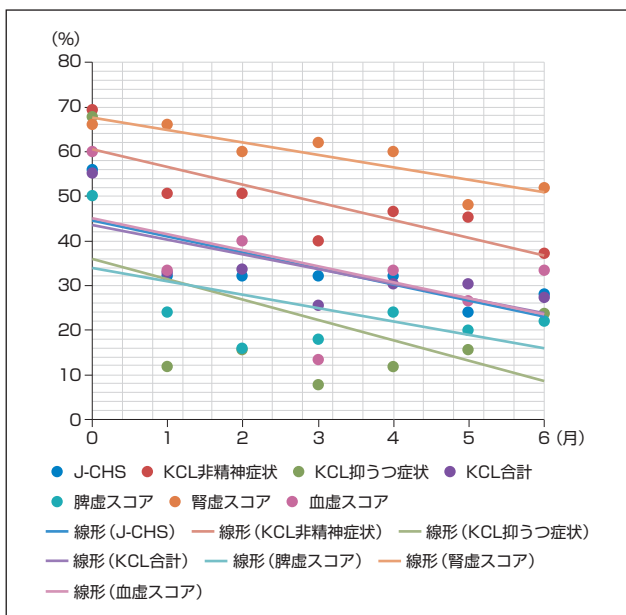
図4 各スコアの推移(症例3)



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