

【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 —

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参養栄湯の24週間投与により握力と筋質点数が人参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参養栄湯を引き続き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、人参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、人参養栄湯、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参養栄湯を投与し、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参養

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、人参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参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、人参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。
- ・クラシエ人参養栄湯エキス細粒7.5g/日(以下、人参養栄湯)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

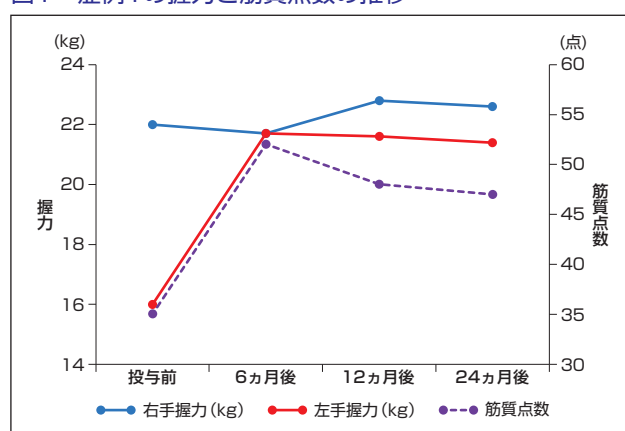


図2 症例2の握力と筋質点数の推移

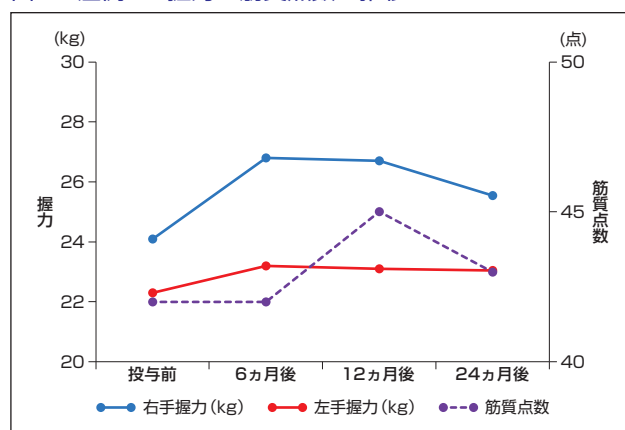
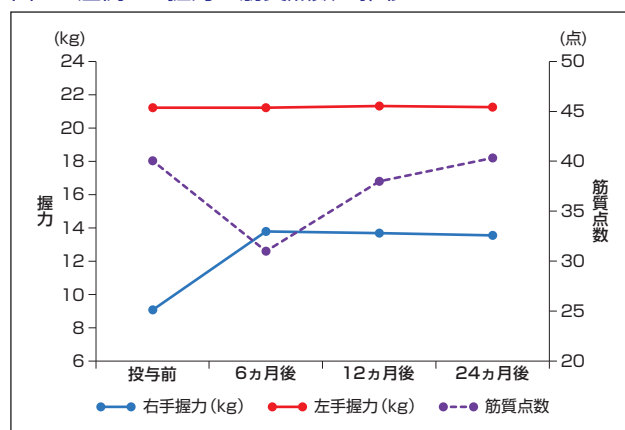


図3 症例3の握力と筋質点数の推移



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.