

# phil漢方

フレイル漢方  
薬理研究会

No. 99

特集

第6回 フレイル漢方薬理研究会学術集会

## 健康長寿と人参養栄湯

大阪会場

日時：2023年8月6日（日）10：00～15：00

会場：帝国ホテル大阪 3階「孔雀の間（西）」

東京会場

日時：2023年9月2日（土）14：00～19：00

会場：帝国ホテル東京 本館3階「富士の間」

特集 第6回 フレイル漢方薬理研究会学術集会

## 健康長寿と人参養栄湯

開会のご挨拶 … 3

乾 明夫

### Session I フレイルに関する最新の話

#### 1 人参養栄湯のオレキシン受容体を介した 食欲、意欲への影響 … 4

座長 加島 雅之(大阪会場)、磯濱 洋一郎(東京会場) 演者 上園 保仁

#### 2 高齢マウス人参養栄湯投与による 食欲リズム制御、握力・認知機能への影響 … 6

座長 大澤 匡弘 演者 矢田 俊彦

### Session II 低栄養と人参養栄湯

#### 1 人参養栄湯の大腿骨近位部骨折の術後経過における 栄養指標及び身体指標の改善効果 … 8

座長 寺山 靖夫 演者 松本 卓二

#### 2 急性期病院のNST、術前リハにおける 人参養栄湯の使用効果 … 10

座長 丸中 良典(大阪会場)、加島 雅之(東京会場) 演者 谷口 英喜

#### 3 食欲不振を有する低栄養患者に対する 人参養栄湯の有用性の検討 … 12

座長 乾 明夫 演者 浅岡 大介

総合討論 ー大阪会場ー … 14

総合討論 ー東京会場ー … 16

### 特別講演

(大阪会場)

#### I ポストコロナ時代における フレイル・サルコペニア対策の展望と期待 … 18

座長 櫻井 孝 演者 荒井 秀典

(東京会場)

#### I 臓器連関からみたフレイルの病態解明 … 22

座長 櫻井 孝 演者 秋下 雅弘

(大阪会場・東京会場)

#### II フレイルと慢性炎症 ー人参養栄湯を中心にー … 26

座長 相良 博典 演者 乾 明夫

閉会のご挨拶 … 30

乾 明夫

(2023年11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

## 開会のご挨拶



### 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

フレイル漢方薬理研究会は、先端的研究を一般臨床に普遍化し、人参養栄湯のフレイル病態への応用を進め、以って漢方製剤を用いた高齢者医療のさらなる発展に寄与することを目的とし、2016年11月に発足いたしました。世話人の先生方はもちろんのこと、全国の多くの諸先生にご支援ならびにご協力をいただきながら、着実に成果を上げつつあります。

学術集会も第6回を開催する運びとなりました。今回は、より多くの先生と対面での討論をしたいと考え、大阪会場(8月6日)と東京会場(9月2日)の2会場で開催いたします。

セッションⅠでは「フレイルに関する最新の話題」として2演題のご講演をいただきます。セッションⅡでは「低栄養と人参養栄湯」をテーマに3演題のご講演、さらには各演題の座長とシンポジストの先生方、フロアの先生方とのディスカッションをとおして、本テーマをさらに掘り下げたいと考えております。

そして、特別講演には本研究会に最も相応しい荒井秀典先生(国立長寿医療研究センター理事長；大阪会場)、秋下雅弘先生(東京大学大学院医学系研究科 老年病学 教授；東京会場)をお招きし、フレイルに対する漢方・人参養栄湯の可能性を最新の知見を交えながらご講演いただきます。

超高齢化の進展においてフレイルへの対策は、われわれにとりましては非常に大きく、しかも喫緊の課題であることは言うまでもありません。ぜひ、多くの先生とこの課題に取り組んでまいりたいと考えております。

# 人参養栄湯のオレキシン受容体を介した食欲、意欲への影響



座長(大阪会場)

加島 雅之 先生  
熊本赤十字病院 総合内科 部長



座長(東京会場)

磯濱 洋一郎 先生  
東京理科大学薬学部  
応用薬理学研究室 教授



演者

上園 保仁 先生  
東京慈恵会医科大学  
疼痛制御研究講座 特任教授/  
鹿児島大学 客員教授

## 食欲促進シグナルと食欲抑制シグナル

視床下部には、食欲を促進する中枢シグナルであるグレリン受容体、Neuropeptide Y(NPY)1、5受容体およびオレキシン1、2受容体と、一方で食欲を抑制する中枢シグナルであるPro-opiomelanocortin(POMC)受容体とMelanocortin(MC)4受容体が存在する(図1)。

われわれは、食欲不振の改善効果を有する人参養栄湯が食欲中枢シグナルを増強するか、さらに人参養栄湯のどの構成生薬および成分がその作用を担っているかを、各々の受容体を安定発現した細胞を用いて、受容体活性をインピーダンスの変化でとらえるCellKeyアクセスシステムおよびCa<sup>2+</sup>イメージングによる詳細な解析を行った。

## オレキシン1受容体に対する人参養栄湯(生薬、成分)の作用

### — 陳皮の作用 —

人参養栄湯はオレキシン1受容体を発現させた細胞で反応し、さらにオレキシン1受容体のアンタゴニスト(SB-674042)で反応が抑制されことから、人参養栄湯がオレキシン1受容体を活性化していることがわかった(図2)。

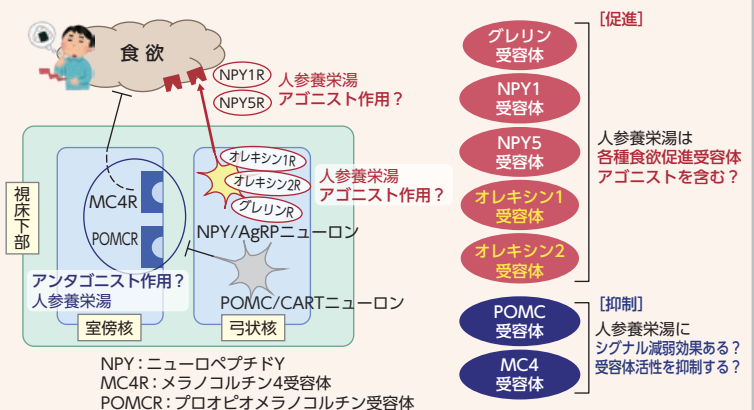
次に、人参養栄湯の構成生薬から一生薬を抜

いた“一味抜き製剤”で解析を行ったところ、陳皮を抜いた製剤のみで人参養栄湯の作用が大きく消失した。そこで、各生薬がオレキシン1受容体を活性化するかどうかを検討したところ、陳皮のみがオレキシン1受容体を活性化し(図3)、SB-674042でその作用は抑えられた(図4)1)。

### — 陳皮含有成分の検討 —

陳皮が食欲を増進することはよく知られている。そこで、陳皮に多く含まれる精油成分(リモネン、テルピネオール、リナロール)とフラボノイド類(ノビレチン、ヘスペリジン、ナリンギン)のどれが有効成分かを同様の方法で検討した。

図1 CellKey、Ca<sup>2+</sup>イメージングを用いた研究  
— 食欲調節に関与する種々の受容体を安定発現させた細胞を用いて —



上園 保仁 先生 ご提供

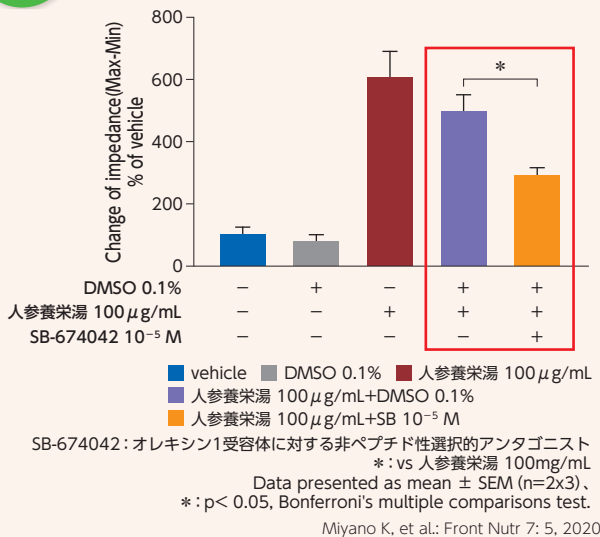
その結果、精油成分ではリモネン、フラボノイド類ではノビレチンが最も強力にオレキシン受容体を活性化することを見出した。さらに、リモネンとノビレチンを合わせ

て細胞に処置したところ、両者は協調的にオレキシン1受容体を活性化することがわかった。また、この作用はSB-674042で消失した。

しかし、オレキシン2受容体についても同様の検討を行ったが、人參養栄湯および陳皮はオレキシン2受容体を活性化せず、オレキシン1受容体とは薬理的な特異性があることが判明した。

われわれの検討の結果、人參養栄湯はNPY1R、NPY5Rには関与しておらず、オレキシン1受容体は人參養栄湯の構成成分である陳皮成分のリモネン、ノビレチンで活性化され、その結果、食欲は増進されることが考えられた。

図2 人參養栄湯によるオレキシン1受容体の活性化



### 食欲抑制系シグナル(MC4受容体)に対する人參養栄湯の効果

一方でわれわれは食欲の抑制系のMC4受容体(MC4R)に対する作用について、ヒトMC4安定発現細胞株を用いたCellKeyアッセイ系を用いて検討を行った。人參養栄湯がMC4Rシグナルを抑制できれば、食欲増進に寄与することになる。

しかしながら人參養栄湯の添加ではMC4Rを抑制する傾向は認められたものの有意ではなかった。

### まとめ

食欲促進を司るオレキシン1受容体安定発現細胞を用いた実験から、人參養栄湯による食欲不振の改善は人參養栄湯に含まれる陳皮がオレキシン1受容体を活性化することが関与することが考えられた。さらに、陳皮に含有する精油成分(リモネン)とフラボノイド(ノビレチン)がオレキシン1受容体を協調的に活性化する可能性を見出した。

一方、食欲抑制を司るMC4受容体安定発現細胞を用いた検討では、高濃度の人參養栄湯はMC4Rシグナルを抑制する傾向があることから、食欲を抑制するシグナルを抑制することで結果的に食欲を促している可能性も示唆された。

人參養栄湯の食欲不振の改善には、人參養栄湯に含まれる生薬および、それに含まれる種々の成分が協働して貢献していることが考えられた。

オレキシンシグナルは、摂食に加え睡眠・覚醒・報酬系を促進する作用も有していることから、人參養栄湯によるオレキシンシグナルの活性化は高齢者の食欲亢進に加え、意欲(やる気)の推進に役立っている可能性がある。

### 参考文献

1) Miyano K, et al.: Front Nutr 7: 5, 2020

図3 人參養栄湯を構成する生薬によるオレキシン1受容体への効果

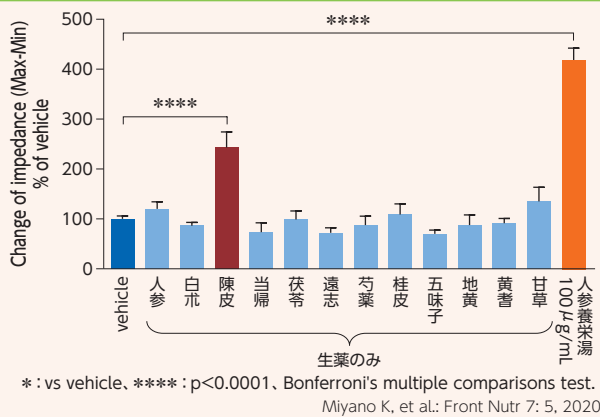
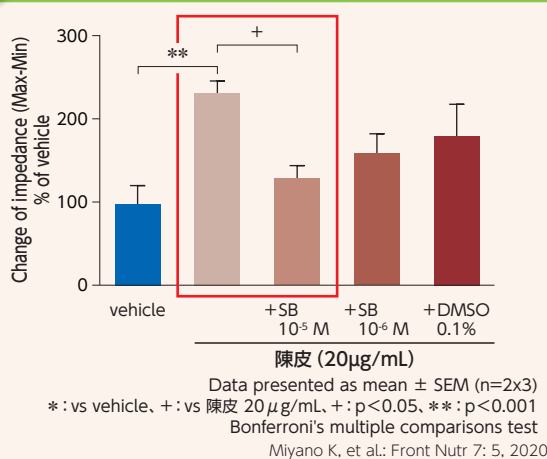


図4 陳皮はオレキシン1受容体を活性化する



# 高齢マウス人参養栄湯投与による食欲リズム制御、握力・認知機能への影響

座長 (大阪会場・東京会場)

大澤 匡弘 先生  
 帝京大学薬学部 臨床薬学講座  
 薬効解析学研究室 教授

演者

矢田 俊彦 先生  
 関西電力医学研究所 統合生理学センター長/  
 岐阜大学大学院医学系研究科 招聘教授

## 研究の目的

フレイルに対するアプローチについて、フレイルの最上流にある食欲不振への介入が重要であり、その手段として人参養栄湯が有効であることは多くの研究から明らかにされている(図1)。

フレイルを呈する高齢者はしばしば摂食行動の変調を示す。われわれは、人参養栄湯が摂食概日リズムに作用して活動開始期の摂食に影響するか、この摂食概日リズムの変化がフレイル改善につながるか、に注目して研究を進めている。

## 食欲概日リズムとフレイル

### — 食欲概日リズムの促進に及ぼす人参養栄湯の効果 —

マウスの1日の摂食行動は、活動期に摂食量が増加する<sup>1)</sup>。若齢マウス(9週齢)および老齢マウス(84週齢)に人参養栄湯を投与すると、投与時刻に関係なく活動開始期(18時~20時)に摂食量は増加した。しかし、1日の摂食量に変化はなかった。この結果は人参養栄湯がマウスの活動開始期の食欲を亢進することを示している。

さらに、人参養栄湯の構成生薬の一つである

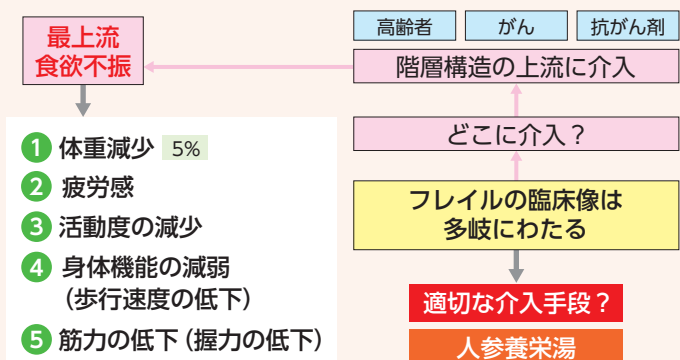
陳皮、その有効成分であるヘスペリジンも同様の効果を示す。

### — 人参養栄湯の身体的・精神的フレイルの改善効果 —

高齢マウス(92週齢)は若齢マウス(10週齢)に比して握力、記憶行動が低下しているが、人参養栄湯の3日間連続投与により著明に改善した。さらに人参養栄湯は、高齢マウスの抗不安行動を著明に改善した。

人参養栄湯の投与によるこれらの心身機能の向上が、活動開始期の摂食亢進を介するものかどうかを調べるため、18時~20時のみの餌を除いて検討したところ、高齢マウスにおける握力、記憶行動および抗不安行動の改善効果は

図1 フレイル研究のストラテジー



矢田 俊彦 先生 提供

消失した。したがって、人參養栄湯は活動開始期の摂食促進をとおして身体的・精神的フレイル状態を改善することが明らかとなった。

— 食欲リズム促進機構：ホルモン・神経機序 —

人參養栄湯による食欲リズムの促進が心身機能の亢進および抗フレイルにつながっていることから、その機序の解明が重要となる。

人參養栄湯の投与(12時)で、18時では血中グレリン(食欲創出ホルモン)濃度は上昇しなかったが20時に上昇した。すなわち、18時から20時の2時間にグレリンが分泌されていることがわかった。一方、満腹創出ホルモンのGLP-1は18時~20時に分泌が低下し、さらに18時にCRHが有意に低下していることがわかった。

血糖値についても検討したところ、8時から食事を除いた空腹状態では18時~20時に血糖値は低下するが、人參養栄湯を12時に投与すると血糖値の低下はみられなかった。低血糖は認知症の重要なリスク因子であることから(図2)<sup>2)</sup>、人參養栄湯による低血糖の防止は認知症の予防にもつながると考えられる。

人參養栄湯の抗フレイル作用(図3)

人參養栄湯・陳皮・ヘスペリジンは活動開始期の食欲を促進する。そのメカニズムは、グレリン分泌の増加、GLP-1分泌の低下が活動開始期に選択的に起こり、CRHの低下も起こっていることが原因として考えられる。活動開始期の食欲促進は食欲不振の改善に重要であることはもちろん、食欲リズムの促進にもつながる。活動開始期の摂食量の増加によるエネルギーの供給が組織でのエネルギーの利用につながり、身体的フレイルの改善につながる。

活動期のエネルギーは脳の活動を促進することから、精神的フレイルの改善にもつながると考えられる。加えて低血糖の防止は、認知症の予防・改善、精神的フレイルの改善につながると考えられる。

食欲リズムの促進のもう一つの意義として、食事は生体リズムを作り出す因子であり、活動期の摂食亢進は高齢者における“リズムフレイル”の改善につながる。すなわち、活動期早期の食欲促進は身体的・精神心理的・リズムフレイルの全ての改善の原動力になると考えている。

摂食リズム—心身機能連関

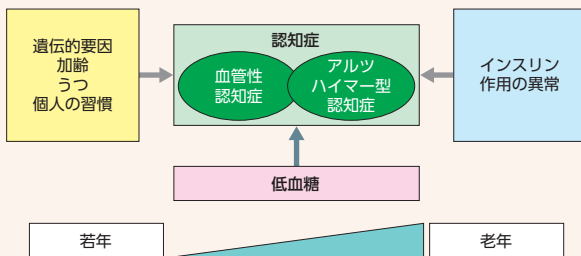
活動開始期の摂食は、栄養はもちろんのこと、口腔から消化管に至る系を活性化することができ、消化管から全身にシグナルを発信することで抗フレイル効果につながると考えられる。

また、活動開始期に栄養を供給することが活動を高め、心身機能の維持、そして抗フレイルにつながると考えられる。

【参考文献】

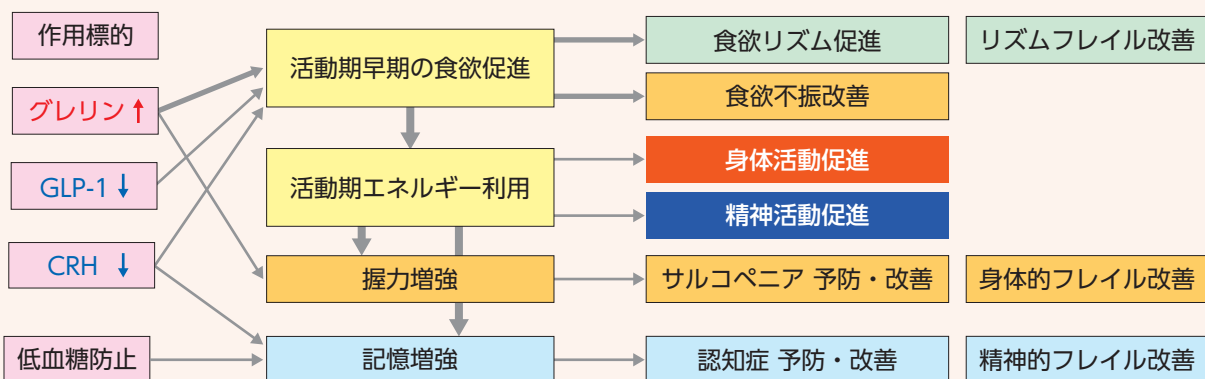
- 1) 坂井 薫: 日本糖尿病・肥満動物学会 <https://jsedo.jp/post-417/>
- 2) Rhee SY, et al.: Endocrinol Metab (Seoul) 32: 195-199, 2017 (改変)

図2 低血糖は認知症のリスク



Rhee SY, et al.: Endocrinol Metab (Seoul) 32: 195-199, 2017 (改変)

図3 人參養栄湯の活動開始期食欲促進と抗フレイル作用(人參養栄湯・陳皮・ヘスペリジン)



矢田 俊彦 先生 ご提供

# 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及び身体指標の改善効果



座長 (大阪会場・東京会場)

寺山 靖夫 先生

医療法人社団健育会 湘南慶育病院  
副院長／脳神経センター長



演者

松本 卓二 先生

野上厚生総合病院 整形外科 診療部長

## 新たな治療アプローチとしての時間栄養学

人間には1日周期でリズムを刻む「体内時計」が備わっている。体内時計には太陽光を浴びて作動する「Master clock」(主時計)と、食事摂取によって作動する「Peripheral clock」(末梢時計)があり、両者の相互作用によって体の様々な生体リズムを調節している。

時間栄養学(Chrononutrition)は、時間生物学(Chronobiology)と栄養学(Nutrition)を合わせた、体内時計を考慮した栄養学という新しい概念である。高齢者は、成分栄養学においては適切なタンパク質の摂取が、時間栄養学では適切な時間での適切な食事摂取が勧められる。すなわち、朝食摂取の際には、脳血流量を増加する炭水化物に加え、体を構成する適切なタンパク質の摂取が必要である。

高齢者の栄養改善を適切に行うためには、従来の成分栄養学に加え、時間栄養学の応用が必要であると考えている。

## 人參養栄湯の大腿骨近位部骨折の術後経過に及ぼす影響

時間栄養学と人參養栄湯との関係については、矢田らの研究によって明らかにされている<sup>1)</sup>。そこでわれわれは、大腿骨近位部骨折患者の術後経過における栄養指標および身体指標に及ぼす人參養栄湯の改善効果を検討し、さら

に時間栄養学的な側面からの考察を加えることを目的に臨床研究を実施した。

大腿骨近位部骨折患者168例から傾向スコアマッチング法(PSM)で絞り込んだ人參養栄湯投与群(50例)と非投与群(48例)を解析対象とした。平均年齢は87歳、疾患は頸部骨折50例/転子部骨折48例であり、栄養指標から低栄養の傾向があった(図1)。

検討の結果、人參養栄湯の投与により食事摂取の増加と、栄養指標の改善が確認された。食事摂取の増加は、人

### 図1 試験概要

#### 目的

- 1 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および身体指標の改善効果の検討を行うこと。
- 2 時間栄養学的側面からも考察を加えること。

#### 対象

大腿骨近位部骨折患者  
対照群(人參養栄湯非投与群): 48例、人參養栄湯投与群: 50例

#### 方法

人參養栄湯投与群には、人參養栄湯7.5g/日を4週間投与した。

#### ■ 栄養指標の評価(入院時、術後1、2、4週で評価)

- 血清アルブミン、CRP
- CONUT(Controlling Nutritional Status)
- GNRI(Geriatric Nutritional Risk Index)
- 体重減少率(% of weight loss)

#### ■ 食事摂取量(入院時、術後1、2、4週で評価)

- 1日3食合計の摂取率
- 朝食の摂取率

#### ■ NRS(Pain, Sleep)(入院時、術後1、2、4週で評価)

#### ■ ADL指標(FIM)(術後4週で評価)

松本 卓二 先生 ご提供



人參養栄湯の時間栄養学的効果を示しており、体内時計の改善が食事摂取量の増加に結び付いただけでなく、疼痛スコア・睡眠スコアおよび認知スコアの改善にもつながった可能性がある。

本研究では、重回帰分析によって種々の要因を検討した。その結果、「人參養栄湯の投与なし」「より高齢」「男性」「精神疾患の既往あり」の条件が揃えば体重減少の進行が予想され、「施設からの入院」「高齢」「転子部骨折」「栄養失調」が揃えばADLの改善が不良となる可能性が示唆された。さらに、人參養栄湯を術後4週間投与することによって体重減少が抑制され、睡眠満足度が上昇する可能性が示唆された。

### 高齢者の筋肉の健康を維持・回復するための新しい戦略

不眠を訴える高齢者は多いが、そのような患者には光曝露の増加を指導することが重要である<sup>2,3)</sup>。さらに概日リズムと睡眠障害を標的とする治療のアプローチは、高齢者の筋肉の健康を維持・回復するための新しい戦略となることが指摘されている<sup>4)</sup>。この点については、高齢者では筋肉維持に朝のタンパク質摂取が重要であること、またタンパク質を朝食で摂取すれば体内時計のリセット効果も期待でき、朝のタンパク質摂取が筋肉維持・同調効果のいずれにも寄与する可能性がある<sup>5)</sup>。

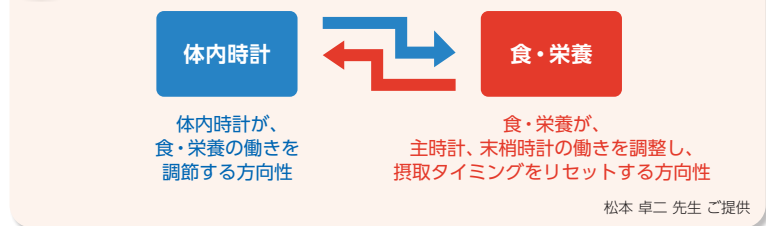
体内時計が食・栄養に作用することは以前から指摘されているが、最近の新しい考え方としては食・栄養が体内時計の働きを調整し、摂取タイミングをリセットすることの重要性が指摘されている。そして、人參養栄湯はまさに食・栄養からの体内時計に働きかける新たなアプローチ法としての重要な選択肢の一つと考えられる(図2)。

概日リズムの正しい働きにおいて、人參養栄湯は、時間栄養学的に食事摂取と睡眠満足度を改善することから、生活リズムを整え、ADLの改善・QOLの向上、すなわち「リズムフレイル」の改善につながる可能性がある(図3)。

ADLの改善・フレイル予防には食欲・睡眠・疼痛・認知の要素を改善することが必要であり、このような多様な病態に対するアプローチ法に

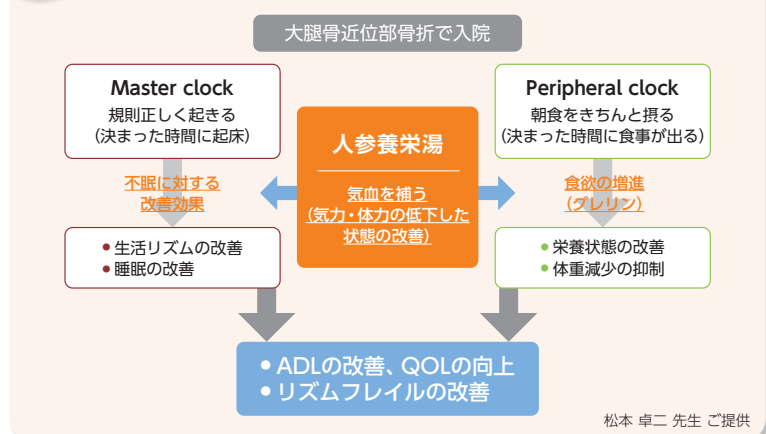
多様な作用が報告されている人參養栄湯がある(図4)。人參養栄湯の投与によって概日リズムを適正化し、食事摂取の向上と睡眠恒常性を正常化するための集学的な治療的アプローチは、高齢者の筋肉の健康を維持または回復するための新しい戦略となる可能性がある。

図2 食・栄養から体内時計に働きかける新たなアプローチ



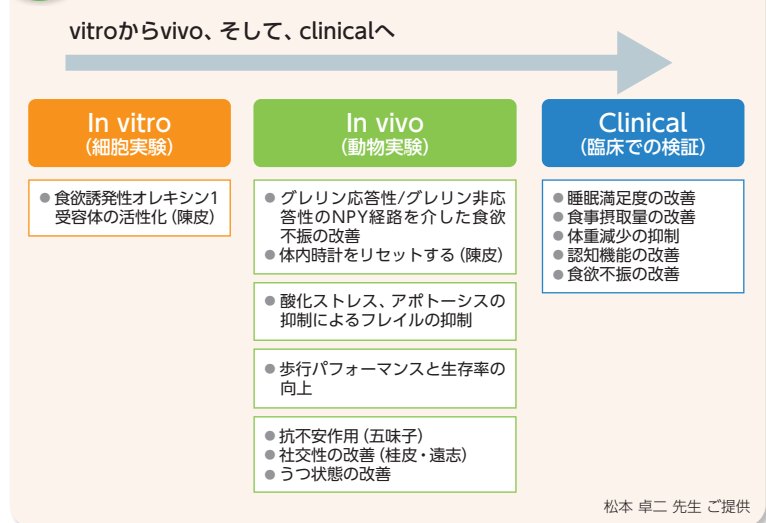
松本 卓二 先生 提供

図3 入院治療で実践可能な人參養栄湯の治療



松本 卓二 先生 提供

図4 人參養栄湯の基礎・臨床と時間栄養学



松本 卓二 先生 提供

【参考文献】

- 1) 矢田俊彦: phil漢方 76: 3-8, 2019
- 2) Shochat T, et al.: J Sleep Res. 9: 373-379, 2000
- 3) Mishima K, et al.: Clin Endocrinol Metab. 86: 129-134, 2001
- 4) Piovezan RD, et al.: Ageing Res Rev. 23: 210-220, 2015
- 5) Tahara Y, et al.: NPJ Aging Mech Dis 3: 16030, 2017

# 急性期病院のNST、術前リハにおける人參養栄湯の使用効果



座長(大阪会場)

丸中 良典 先生

一財) 京都工場保健会 代表理事 会長/  
立命館大学 総合科学技術研究機構  
チェアプロフェッサー



座長(東京会場)

加島 雅之 先生

熊本赤十字病院  
総合内科 部長



演者

谷口 英喜 先生

済生会横浜市東部病院  
患者支援センター長

## 術後回復促進策 - プレハビリテーション -

北欧で考案された術後回復促進策(Enhanced Recovery After Surgery)は<sup>1)</sup>、周術期の安全性の向上、合併症の発生率低下および在院日数の短縮につながることから、わが国でも多くの医療機関で導入されている。さらに超高齢化の進行に伴い、高齢者の周術期管理に重点がシフトされ、現在では「プレハビリテーション」が推奨されている<sup>2)</sup>。

プレハビリテーションは、運動療法・心理的サポート・栄養サポートの3つが包括されたプログラムで成り立っている。

プレハビリテーションの効果については、術後合併症の減少、在院日数の短縮、術後機能の改善を示唆する報告や、フレイル・サルコペニアを有する高齢者における有効性など多数報告されており、われわれもサルコペニアを有する患者に対する有効性について報告している<sup>3)</sup>。

高齢患者の手術件数は増加傾向が続き、全体の16.3%が80歳以上であるとの報告もあることから<sup>4)</sup>、日常的に高齢者対策は大きな課題である。加齢に伴う術前栄養障害・サルコペニアに手術侵襲が加わると免疫能は低下し、筋力・筋肉量の減少・創傷治癒能力の低下が術後合併症の増加につながる。

そこで、プレハビリテーションでこれらの課題を克服しようという機運が高まっている。

## 済生会横浜市東部病院の実際

- 患者支援センター(TOPS) -

### - TOPSの概要 -

高度急性期病院である当院では、2016年8月より周術期管理支援チームとして『患者支援センター』(TOBU HOSPITAL PATIENT SUPPORT CENTER: TOPS)を開設した。TOPSは医師・看護師・薬剤師・管理栄養士・歯科衛生士などからなる多職種チームであり、すべての入院患者・手術患者の支援を行っている。

TOPSは『入院準備外来チーム』に加え、『手術当日入院チーム』と『術後疼痛管理チーム』の3チームがある。

### - TOPSにおける栄養管理と

#### プレハビリテーション介入の実際 -

TOPSにおいて特に注力しているのが栄養サポートと術前リハビリである。また、歯科衛生士は食事摂取の支障の有無を確認している。栄養障害・サルコペニアがあった場合には2週間の栄養介入や、主治医に手術延期・術式の変更、プレハビリテーション介入の提言もしている(図1、2)。さらに人參養栄湯は初期の段階で処方を開始し、術前まで継続している(図3)。

プレハビリテーションは地域の診療所を併設するメディカルフィットネスとの前方連携を行い、定期的なカンファランスで患者の状態を確認している。高齢者において

は通常の評価に加え位相角(Phase angle : PA)でリスク評価を行っている。PAはフレイル・サルコペニアで低値を示すなど、客観的な評価指標としての有用性が報告されている<sup>5, 6)</sup>。

－ 位相角に及ぼす人參養栄湯の影響 －

サルコペニアを有する術前の高齢患者(9例)に対し、人參養栄湯を1ヵ月間併用したプレハビリテーションを実施した際のPAの変化について後方視的に検討した。

その結果、7例でPAが増加しており、プレハビリテーションに人參養栄湯を併用することでリハビリ欲・食欲が改善し、術前生理活性を向上させる可能性が示唆された。

当院のNSTにおける人參養栄湯

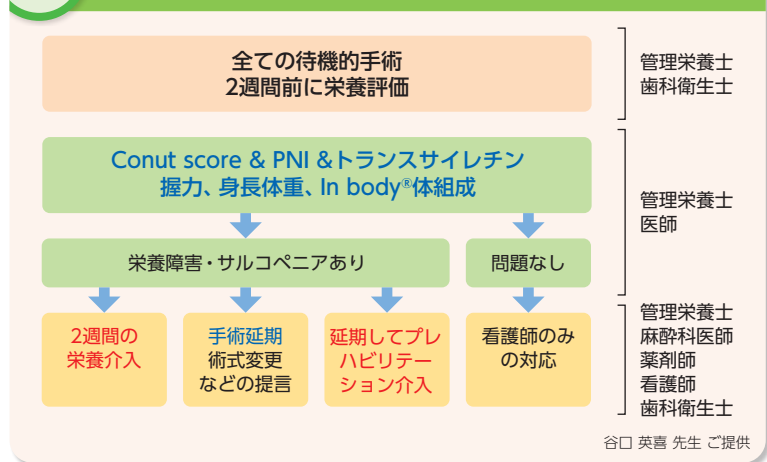
当院はNSTが各病棟にあり、1回/週のカンファランスで介入を行っているが、その中で人參養栄湯を使う機会がかなりある。人參養栄湯を使用する目的は食欲の改善と経口移行への促進であり、投与期間は2週間以上を目安としている。

今回の検討では、栄養不良が問題でNSTが介入している入院患者に対し、人參養栄湯を4週間以上併用した8例について栄養サポートを実施した際の喫食率・血清アルブミン値の変化について後方視的に検討した<sup>7)</sup>。

対象患者のNSTへの依頼理由は大半が食欲低下であり、癌患者が大半で、入院目的は手術、化学療法施行など様々である。その結果、人參養栄湯の服用によって喫食率は主食・副食ともに増加した。

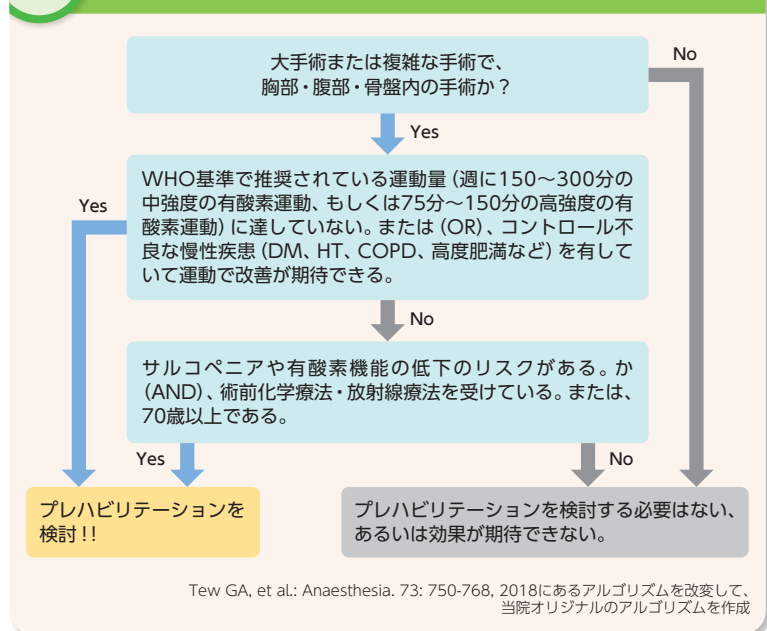
NST活動における食欲低下に対する対処法として人參養栄湯の使用の有用性が示唆され、人參養栄湯は治療介入の一つの選択肢として有用であることを確認した。

図1 TOPSにおける栄養管理の流れ



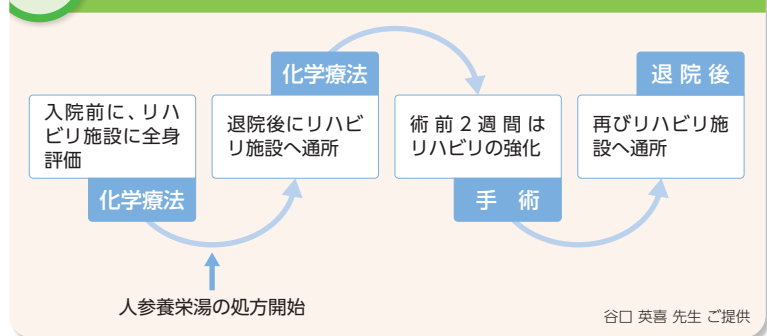
谷口 英喜 先生 提供

図2 当院のプレハビリテーションの適応アルゴリズム



Tew GA, et al.: Anaesthesia. 73: 750-768, 2018にあるアルゴリズムを改変して、当院オリジナルのアルゴリズムを作成

図3 プレハビリテーション実施の流れ



谷口 英喜 先生 提供

【参考文献】

- 1) Fearon KH, et al.: Clin Nutr. 24: 466-477, 2005
- 2) Gustafsson UO, et al.: World J Surg 43: 659-695, 2019
- 3) Taniguchi H, et al.: Med Case Rep Study Protoc (2021) 2.12
- 4) 掛地吉弘, ほか: 日本消化器外科学会雑誌 50: 166-176, 2017
- 5) David Hui, et al.: J Pain Symptom Manage 53: 571-577, 2017
- 6) Lee YE, et al.: J Crit Care 40: 103-107, 2017
- 7) 谷口英喜: phil漢方 81: 9-11, 2020

# 食欲不振を有する低栄養患者に対する人參養栄湯の有用性の検討



座長 (大阪会場・東京会場)

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



演者

浅岡 大介 先生

順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター  
消化器内科 科長/先任准教授

## 「長寿いきいきサポート外来」を開設

“人生100年時代”を迎えたわが国のキーワードは『健康長寿』であり、高齢者の寝た切り・要介護対策は喫緊の課題である。特に後期高齢者における要介護の原因としてはフレイル、ロコモ(転倒・骨折、骨粗鬆症)、認知症が大きなウェイトを占めており、それらへの対策がますます重要となる。そのためには、高齢者医療においてフレイル・ロコモ・認知症を横断的に診療することがポイントである。

当院は東京都の区東部二次保健医療圏における認知症疾患医療センターであり、認知症を中心に高齢者医療に重点を置いている。しかし、高齢患者をトータルでマネジメントする診療科がなかったことから、そのような患者の受け皿として『長寿いきいきサポート外来(フレイル・サルコペニア外来)』を開設した。

当外来は、循環器内科・消化器内科・呼吸器内科の各専門医で構成されており、看護部、栄養科、薬剤部など多職種協力の得ながら、さらに必要に応じて整形外科、歯科口腔外科、リハビリテーション科、メンタルクリニックなども連携している。

## 高齢者フレイルのリスク因子の検討

われわれは、多職種による高齢者フレイルのリスク因子の検討を目的に、前向きコホート研究を実施した。対象

は、当院に通院中の自立歩行可能な65歳以上の高齢者1,042例である。

患者背景からフレイル(+)群(J-CHS基準の3項目以上該当)とフレイル(-)群を比較検討したところ(図1)、フレイル(+)群は16.5%であり、フレイル(+)群はフレイル(-)群に比して、年齢・脳梗塞/心筋梗塞/間質性肺炎/高血圧/糖尿病歴・GDS15・便秘重症度・腹部症状・EAT-10・CAT・オーラルフレイル・転倒歴・通所サービス歴・拘束性換気障害・骨粗鬆症・社会的フレイル・内服薬剤数・低亜鉛血症患者が高値であった。

以上の結果から、フレイル診断は高リスク高齢者のトータルマネジメントに有用であることを確認した。

図1 多職種による高齢者フレイルのリスク因子の検討

### 対象

当院通院中の自立歩行可能な65歳以上の高齢者1,042例

### 評価項目

- 患者背景 (年齢・性別・BMI)
  - 認知機能 (MMSE)
  - 高齢者うつ症状 (GDS15)
  - 併存疾患 (骨粗鬆症・糖尿病)
  - 便秘重症度 (CSS)
  - 転倒歴
  - 通所サービス利用歴
  - QOL
  - 社会的フレイル
  - 呼吸機能検査
  - ポリファーマシー (内服薬剤数)
  - 栄養評価 (食品多様性・低亜鉛血症)
- を前向きコホートで調査

フレイル(+)群

フレイル(-)群

浅岡 大介 先生 ご提供

## フレイル(食欲不振を有する低栄養患者)に対する人参養栄湯の有用性

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」の3要素で構成されており、体重減少や低栄養、うつ、身体活動量低下などの多面的な症状を有していることは周知のとおりである。

人参養栄湯は気血双補の代表的な漢方薬であり、近年では倦怠感や食欲不振などフレイルの様々な症状の改善効果が確認されており、フレイルサイクルを断ち切る可能性が示唆されている(図2)。さらに、人参養栄湯のフレイルに対する効果に関するエビデンスも報告されているが、前向きな介入検討は少ない。

そこでわれわれは、食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養栄湯の有用性を、単施設・非盲検・非対照・前後比較のパイロット試験で検討した。対象は当院通院中の自立歩行可能な65歳以上で低栄養状態(CONUTスコア軽度以上、MNA<24点、SNAQ $\geq$ 14点)の高齢者16例である。これらの患者に人参養栄湯エキス細粒 7.5g/日を3ヵ月間の経口投与で前向きに介入し、投与前後で比較検討した(図3)。

栄養状態に関する評価項目に有意な変化はなかったが、少数例での検討でありながら身体的疲労感の改善傾向がみられており、身体的フレイルに対する人参養栄湯の有用性が示唆された。さらに人参養栄湯の投与前後で体重が増加している患者が認められた(図4)。しかも、BMI<20の症例に体重の増加傾向が見られた。

## まとめ

フレイルは多職種による評価が必須であり、医師(内科だけでなく整形外科、メンタルクリニックも含め)はもちろんのこと、看護師、管理栄養士、薬剤師などの職種が関わるのが重要であり、それがないと診療が成り立たない。当院では専門外来を開設し、高齢者フレイルの適切な評価のための組織の構築を進めている。まだ、治療介入にまでは至っていないが、プレハビリテーションなどの要素も加えていく必要があると考えている。

そのような高齢者フレイルに対して、倦怠感の改善効果、食欲不振の改善効果などの多面的な作用を有する人参養栄湯は、当院における検討でも有効性を示唆するデータが得られており、これからのフレイル対策の一つの重要な一手になるのではないかと考えている。

図2 フレイルに対する人参養栄湯の可能性

人参養栄湯は多様な作用からフレイルサイクルを断ち切る可能性を有する

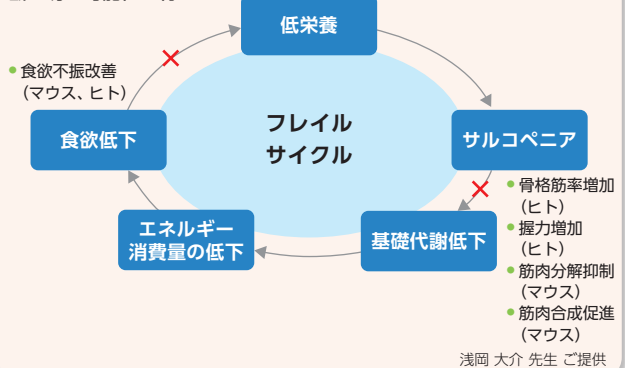


図3 高齢者フレイルに対する人参養栄湯の有用性検討

### 試験

食欲不振を有する低栄養患者に対する人参養栄湯の有用性の検討 - 単施設・非盲検・非対照・前後比較試験 -

### 対象

当院通院中の自立歩行可能な65歳以上の高齢者

- CONUT (Controlling Nutritional Status) スコア軽度以上 (+)
- MNA (Mini Nutritional Assessment) が24点未満の栄養状態不良 (+)
- SNAQ (Short Nutritional Assessment Question) にて14点以下の食欲不振 (+)

### 方法

人参養栄湯エキス細粒 (7.5g/日・分2~3) を12週間投与

### 評価項目

人参養栄湯投与開始時と投与12週後で比較

- CONUTスコア
- SNAQ
- GNRI (Geriatric Nutritional Risk Index)
- アルブミン、プレアルブミン
- CSS (Constipation Scoring System)
- 基本チェックリスト
- EAT-10 (Eating Assessment Tool-10)
- CFS (Chalder Fatigue Scale)
- BMI/体重

浅岡 大介 先生 ご提供

図4 人参養栄湯の投与で体重が増加した症例

症例1 74歳 女性、身長：149cm、体重：40.5kg、BMI：18.2

- CONUTスコア：5点 ● MNA：20点 ● SNAQ：12点
- 体重減少、握力低下があったが、人参養栄湯の服用によって食欲がわき、体重が増加した。

症例2 88歳 女性、身長：153cm、体重：43.7kg、BMI：18.7

- CONUTスコア：2点 ● MNA：20点 ● SNAQ：13点
- 体重減少、握力低下があったが、人参養栄湯の服用によって元気になる(体が楽になり、サーっと歩ける)、体重が増加した。

症例3 86歳 女性、身長：143cm、体重：27.2kg、BMI：13.3

- CONUTスコア：2点 ● MNA：20点 ● SNAQ：11点
- 体重減少、筋力低下、意欲低下などがあったが、人参養栄湯の服用によって歩行能力が改善し、自発的行動の発音がみられるようになった。

浅岡 大介 先生 ご提供

## 総合討論—大阪会場—



**乾** 「低栄養と人参養栄湯」をテーマにご検討をされている3人のエキスパートの先生から貴重なご講演をいただきました。それぞれのご講演の座長の先生に司会をお願いし、総合討論を進めてまいります。

## 大腿骨転子部骨折の予後不良因子

**寺山** 松本先生には大腿骨近位部骨折患者さんの術後経過における人参養栄湯の可能性を時間栄養学的な側面からも考察していただきました。人参養栄湯の服用によって入院期間や術後の転倒・転落についてはどのような傾向がありましたか。

**松本** 服用期間が4週間と比較的短期間でしたが、入院期間は短縮傾向にありました。また、転倒・転落については対照群に2例、人参養栄湯投与群に1例ありました。

**寺山** 大腿骨転子部骨折は予後不良の患者さんを多く経験しますが、予後不良の因子についての検討をされていますか。

**松本** 大腿骨転子部骨折については、認知症の有無などの精神的な要因と、施設からの入院が注目すべき点として挙げられると思います。その他には大腿骨近位部骨折と同様に栄養障害と骨密度が挙げられます。

**寺山** 術後にお戻りする施設サイドも転子部骨折への新たな対策を考える必要があるということですね。大腿部骨折の術後経過においてポリファーマシーの影響についてはいかがでしょうか。

**松本** ポリファーマシーの方は多くの疾患をお持ちであるということになりますが、具体的にはCKDや心血管系の疾患、また脳血管障害、糖尿病、COPDなどが予後に影響を及ぼす要因として考えられています。ご指摘の点に

ついては今後の課題として取り組んでまいります。

**フロア** 人参養栄湯が痛みを改善しているのご報告でしたが、痛みの改善は睡眠の改善と関係するのか、あるいは異なる機序なのかをお教えてください。

**松本** 概日リズムを整えることが痛みの改善にもつながっているのではないかと思います。また、概日リズムの調節によってせん妄が減っている印象があります。

## 多職種による総合的な判断の重要性が病院内に浸透

**丸中** 谷口先生には、急性期病院における術後回復促進策の取り組みと人参養栄湯の可能性についてご紹介いただきました。実際に術前の評価で手術時期を遅らせる症例があるとのことでしたが、院内の意思統一が図られるまでに大変なご苦労があったのではないかと思います。

**谷口** TOPSの立ち上げから軌道に乗るまでには時間がかかりましたが、たとえば手術の延期は多職種による総合的な判断によって導かれた結果であり、現在は手術を延期できる状態であれば待ついただくことが重要であることを十分にご理解いただけるような雰囲気が病院全体に醸成されました。むしろ、手術前の準備が不十分のままに手術を施行して、長期入院となってしまうことの方が好ましくないこともご理解いただいています。

**荒井** プレハビリテーションについては、運動・栄養・心理的サポートに加えて口腔機能や嚥下の評価とそれへの介入、さらに薬剤師も入っているのでポリファーマシーに対するアプローチもされていると思います。これら5つはいずれも重要な要素ですが、それらをいかにマニュアル化して発信していくか、その道筋を教えてください。

総合司会



**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

司会



**寺山 靖夫** 先生  
医療法人社団 健育会  
湘南慶育病院  
副院長／脳神経センター長



**丸中 良典** 先生  
一財) 京都工場保健会  
代表理事 会長／  
立命館大学  
総合科学技術研究機構  
チェアプロフェッサー

パネリスト



**松本 卓二** 先生  
野上厚生総合病院  
整形外科 診療部長



**谷口 英喜** 先生  
済生会横浜市東部病院  
患者支援センター長



**浅岡 大介** 先生  
順天堂大学医学部附属  
順天堂東京江東高齢者医療センター  
消化器内科 科長／先任准教授

**谷口** 現在、関連学会への申請も含めてアプローチしていますが、さらに多くの学会にも是非ご協力をいただきたいと思います。また、マニュアル化についても今後の課題として取り組んでまいりたいと考えています。

**櫻井** 術前にリハビリの施設に通所していただくということでしたが、実際にはどのような施設なのか、病院との地理的な位置関係も含めて教えてください。また、通所される患者さんは身体的なリスクをお持ちですが、リスクマネジメントをどのようにされているか、という点についても教えてください。

**谷口** メディカルフィットネスは、主に疾患を抱えている患者さんのリハビリテーションを行う施設です。リハビリ・トレーニング施設と診療施設が併設されているので、患者さんに何かあれば医師がすぐに対応できます。

現在は2つの施設と契約していますが、いずれも当院と同じ医療圏内にあります。一つは自動車を通える施設、もう一つは公共交通機関の便が良い施設です。

人参養栄湯投与による副作用発現は少なく  
長期服用が可能

**乾** 浅岡先生から低栄養状態の患者さんを対象とした臨床試験の概要をお示しいただきました。人参養栄湯の投与期間は3ヵ月間に設定されていましたが、試験期間の終了後も観察は続けていらっしゃいますか。

**浅岡** 人参養栄湯投与前と投与3ヵ月後での比較検討結果の概要をご紹介しましたが、人参養栄湯を服用された患者さんから「人参養栄湯を服用してよかった」ということで、試験終了後も服用を継続されている方がいらっしゃいます。その方々の多くは体重が維持されている印象があります。

**フロア** 慢性疲労症候群の患者さんに人参養栄湯を用いて症状の改善が得られている方がいらっしゃいますので、先生のご発表にもあった疲労感が改善するという事は私も実感しています。

人参養栄湯は食欲不振に有用であることをお示しいただきましたが、これらの患者さんに機能性ディスぺプシア(FD)の影響はなかったのですか。

**浅岡** FD傾向の患者さんは酸分泌抑制や運動機能改善などの治療を施された後でエンリーしていますので、FDによる影響は少ないかと思います。

**フロア** 脱落が4症例ありましたが、それは何が原因でしたか。また、体重が減少している症例があることについてのコメントもお願いします。

**浅岡** 脱落例に関しては、「漢方薬を飲めない・飲みづらい」とおっしゃる患者さんで服薬アドヒアランスが悪くて脱落した方、軽微な副作用ですが腹部症状の訴えがあったために脱落した方と、他疾患で死亡された方でした。死亡例については人参養栄湯との因果関係はございません。

また、体重が減少している患者さんについては、いずれも試験開始前から経時的に体重が減少している方でした。今回の研究ではご紹介したようにエンリー基準をかなり厳しくしていましたので、かなり重度の食欲不振があり体重減少が顕著な方では、人参養栄湯の3ヵ月間投与のみでは改善がみられずに体重減少が続いたという経過をたどっています。

**乾** いずれのご指摘およびご発言もこれからの研究において重要であると思います。以上をもちまして、総合討論を終了いたします。ありがとうございました。

## 総合討論—東京会場—



**乾** 「低栄養と人参養栄湯」をテーマにご講演いただいた先生、それぞれのご講演の座長をお勤めいただいた先生とともに総合討論を進めてまいります。

### 人参養栄湯の継続服用は 睡眠のリズム調節の面からも重要

**寺山** 松本先生には大腿骨近位部骨折の術後患者さんの身体指標や栄養指標に対する人参養栄湯の臨床効果をご紹介いただきました。人参養栄湯の服薬コンプライアンスの状況や長期の服用など、人参養栄湯の服用に関してコメントをお願いします。

**松本** 人参養栄湯の継続服用を強く希望される患者さんがいらっしゃる一方で、人参養栄湯の服用に消極的な患者さん、服用を拒否される患者さんがいらっしゃることも事実です。

大腿骨近位部骨折の治療は“立ち上がり”が重要です。つまり、周術期から約4週間にグッと良くして、同時にリハビリテーションも併用することでADLを向上しようという考え方です。その過程において人参養栄湯は非常に重要な役割を担っているのです。立ち上がりからきちんと服用していただくことが大切です。さらに私は、睡眠のリズム調節の面からも人参養栄湯の服用を継続していただきたいと思っています。

クラシエ人参養栄湯は1日2回服用の細粒剤で非常に飲みやすいことから、服用の継続率は比較的高いですし、服用の継続を希望される患者さんが多い印象があります。

**フロア** 高齢者で睡眠導入剤を服用することで主時計が上手く機能してない方が多くいらっしゃいます。このような患者さんの主時計を修正するために具体的にどのような指導をされているのかをお教えてください。

**松本** 睡眠リズムの狂いから術後のADLが低下しているような患者さんには、週1回開催のチームカンファレンスで対策を検討しています。具体的には、人参養栄湯の投与、SNRIの眠前投与、起床時にタンパク質含有の栄養ドリンクの投与、の3つをトライしており、効果が得られています。

入院患者さんは定時に起こされ、喫食されます。食事が摂れていない方については、食事形態の見直しや食種の変更を加えながら、詳細に患者さんの状態を診ることが睡眠リズム改善の一歩になると思います。

### 人参養栄湯の服用は 低活動性せん妄の改善にも影響

**加島** 谷口先生にご紹介いただいた臨床試験結果では、人参養栄湯による治療介入によって喫食率が向上したことをお示しいただきました。対象の患者さんは栄養状態が不良で4週間以上もNST介入が必要ということで、喫食率も低くフレイルもかなり増悪している方ではないかと思えます。そのような患者さんは、低活動性せん妄が背景にあり、それで食事が摂れないのではないかと想像するのですが、人参養栄湯が低活動性せん妄を改善しているようなご印象はありますか。

**谷口** ご指摘のようにせん妄の患者さんは多くいらっしゃいます。せん妄が食べることに邪魔になることもあり、一方で食べることでせん妄が改善することもあります。人参養栄湯の服用でせん妄が改善した方も経験しています。ただ、食べることでせん妄の改善につながったのか、せん妄の改善によって食べることができるようになったのか、どちらが功を奏したのかはわかりません。

**フロア** 当院でも癌患者さんを対象としたNSTの外来を



総合司会



**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

司会



**寺山 靖夫** 先生  
医療法人社団 健育会  
湘南慶育病院  
副院長／脳神経センター長



**加島 雅之** 先生  
熊本赤十字病院  
総合内科 部長

パネリスト



**松本 卓二** 先生  
野上厚生総合病院  
整形外科 診療部長



**谷口 英喜** 先生  
済生会横浜市東部病院  
患者支援センター長



**浅岡 大介** 先生  
順天堂大学医学部附属  
順天堂東京江東高齢者医療センター  
消化器内科 科長／先任准教授

立ち上げ、漢方治療も組み入れたいと思っています。円滑に運用するためのご助言をお願いします。

**谷口** 当院では、漢方薬による介入も含めて包括的に栄養介入をすることを主治医が申し込むシステムにしています。栄養介入の方法について、栄養剤や漢方薬の使用などの方法は私どもにお任せいただいています。外来の立ち上げに際して、自由裁量で介入することの契約をしっかりとしておくことと、いつの時点で受診していただくか、たとえば手術の2週間前、あるいは化学療法開始時などを病院の約束事にすればよいと思います。

フレイルがかなり進行した症例は  
人參養栄湯のレスポンド

**乾** 浅岡先生には低栄養の高齢患者さんに人參養栄湯による治療介入の成績をご紹介いただきました。多くの患者さんは人參養栄湯を長期間にわたって服用されていますが、先生のご経験で人參養栄湯のレスポンスが悪い患者さんはいらっしゃいますか。

**浅岡** 食欲が極端に低下している患者さんや、体重減少も伴ってフレイルがかなり進行しているような患者さんには人參養栄湯は比較的効いている印象があります。逆に、BMIはさほど低くもなく、「食欲がない」「何となくだるい」と訴えられるような患者さんは、比較的レスポンスが悪いという印象があります。

**フロア** 人參養栄湯の服用で体重が増加した方のその後の経過はいかがでしたか。

**浅岡** たとえば、ご紹介した症例3は人參養栄湯が“助けになった”“手放せない”とおっしゃるくらい気に入られています。体重は減少から増加に転じましたが、若干の増加はあったもののその後は大きな変化はなく経過しています。

人參養栄湯は呼吸困難感にも有効の可能性

**フロア** 人參養栄湯の服用で肺機能が著明に改善した高齢患者さんを経験しています。たとえば、息切れなどの呼吸器症状が改善したことがフレイルの改善につながったというようなご印象はありますか。

**相良** COPD患者さんに人參養栄湯を投与することでフレイルは改善してきますし、食欲は亢進し、動けるようにはなってきますから、呼吸困難感はかなり改善されているのではないかと考えています。

**加島** 重症COPDや肺疾患でなくても呼吸困難感が強い方、もしくは心不全があって不安障害があるような方々の食欲不振などには、人參養栄湯のレスポンドが比較的多いような印象があります。

**乾** 人參養栄湯は「肺」に対する効能を有しています。また、90歳超で在宅酸素療法を受けている患者さんに人參養栄湯を投与したところ、“調子が良い”とおっしゃっています。

**フロア** 高齢者で排尿障害の訴えがあれば八味地黄丸、便秘の場合は防風通聖散を用いて、さらに体力の低下があれば人參養栄湯を併用していますが、漢方薬の併用についてのご意見をお聞かせください。また、高齢者の排尿障害にもご注目いただいたご検討をお願いいたします。

**浅岡** ご紹介いただいた漢方薬の併用については問題ないと思います。排尿障害については、“ウロフレイル”という言葉があるように、泌尿器疾患と全身症状との関連は私も日常診療で実感しているところであり、検討が必要だと思います。

**乾** フロアの先生方からの貴重なご意見は大変参考になりました。以上で総合討論を終了いたします。

# ポストコロナ時代における フレイル・サルコペニア対策の展望と期待



座長

櫻井 孝 先生

国立研究開発法人  
国立長寿医療研究センター 研究所長／  
名古屋大学大学院医学系研究科 連携教授



演者

荒井 秀典 先生

国立研究開発法人  
国立長寿医療研究センター 理事長

## COVID-19対策による高齢者への影響

### － COVID-19による活動性の低下 －

コロナ禍において、特に高齢者では外出の自粛や交流の場の閉鎖などによって活動性が低下し、フレイル化や社会的な孤立が大きな問題となった。われわれは、高齢者における身体活動がCOVID-19により受けた影響について調査した。その結果、緊急事態宣言下(2020年4月)における総身体活動時間は宣言前に比して有意に低下したことを確認した(図1)<sup>1)</sup>。具体的には、買い物で外出する頻度の減少(80.4%)やウォーキング等で外出する頻度の減少(66.1%)、友人・知人との交流機会の減少(87.0%)と、全

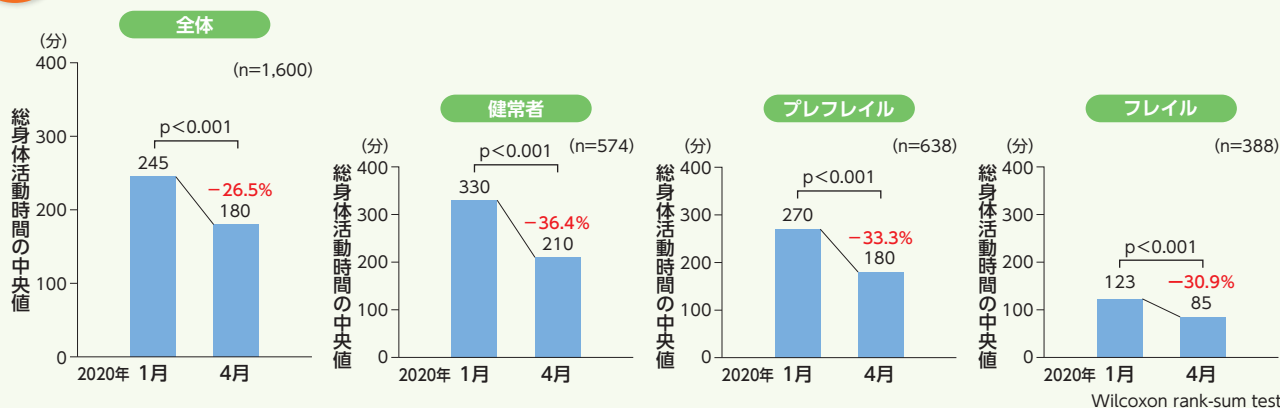
般的に活動性が低下していた。

さらに、同居/独居、社会参加あり/社会参加なしから「同居/社会参加あり」「同居/社会参加なし」「独居/社会参加あり」「独居/社会参加なし」の4群に分け、各群の身体活動量の推移を追跡したところ、すべての群で緊急事態宣言下では活動性が低下したが、宣言解除後は「独居/社会参加なし」群のみで活動性の低い状態が続いており、フレイル化が懸念された。

### － COVID-19とフレイル －

「独居/社会参加なし」群における1年間のフレイル新規発生率は28.8%と他の群に比して明らかに高く、さらに多

図1 COVID-19と身体活動量



Yamada M, Arai H, et al.: J Nutr Health Aging 24: 948-950, 2020 (改変)

変量解析の結果から「同居/社会参加あり」群に比してフレイルの新規発症リスクは約2倍であり<sup>2)</sup>、コロナ禍前後におけるフレイルの年間発生率の変化を見るとコロナ禍では明らかに高率であった。さらに、新規要介護発生数はコロナ禍の2020年後半から、特に後期高齢者において顕著に増加していた。

COVID-19の集団感染防止策の「3密」を避けるための活動自粛が社会的な孤立を招き、様々な心の問題を発生させ、身体活動性を低下させ、さらには社会的な交流を低下させることによって社会的孤立、フレイル、認知機能の低下、抑うつなどの問題をもたらしたと考えられる。

したがって、感染制御と健康障害予防のバランスを重要視すべきであると考えている(図2)。

## フレイルの最新知見

要支援・要介護の原因疾患は第1位が認知症であり以下、脳卒中、高齢による衰弱、骨折・転倒、関節疾患といずれもフレイル・ロコモティブシンドローム(以下、ロコモ)に関係する、もしくはリスク因子となる疾患・病態である<sup>3)</sup>。したがって、フレイル・ロコモに適切に対処することが重要である。

フレイルの診断について、本邦ではスクリーニング(簡易フレイルインデックス)と診断(J-CHS基準)の2段階を推奨している。スクリーニングについて、簡易フレイルインデックスは5つの質問(体重減少、歩行速度、運動、記憶、疲労感)に対して「はい」「いいえ」で答える簡単なツールであり、2年間の前向きコホートの結果で3項目以上が該当するグループが他のグループに比べて明らかに要介護認定を受けやすいことを確認している<sup>4)</sup>。

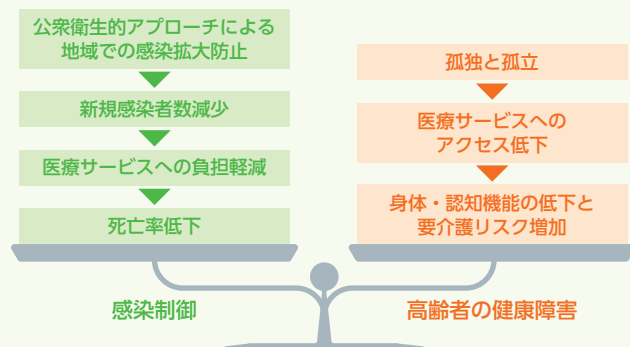
診断については、J-CHS基準の5つの評価項目(体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度、身体活動)のうち3項目以上が該当すればフレイル、1~2項目が該当すればプレフレイルと診断をして早期から介入することを推奨している。さらにJ-CHS基準を用いて評価したフレイルの有症率は75~79歳 16.0%、80歳以上 34.9%で

あり<sup>5)</sup>、新たな要介護リスクは健常者に比してフレイルでは4.85倍であることが示されている<sup>6)</sup>。

さらに、5つの評価項目の中で体重減少、握力低下があるグループで死亡リスクが高いことが確認されていることに加え(図3)<sup>7)</sup>、20年間の追跡で要介護の発生について検討した報告では歩行速度が最も遅い群は最も早い群に比して要介護発生リスクは1.57倍高いことが示されており、歩行速度の重要性が示唆されている(図4:次頁参照)<sup>8)</sup>。

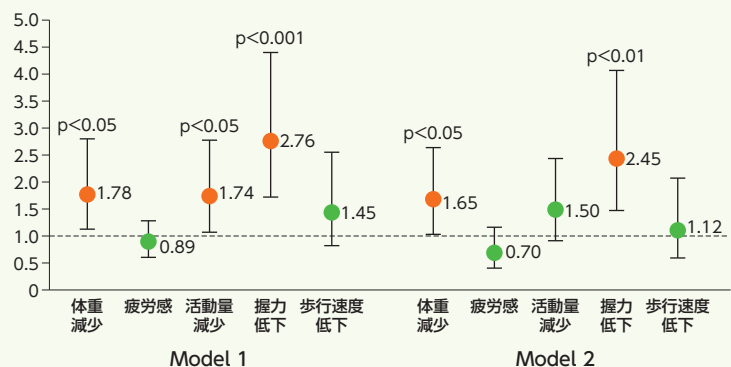
フレイルの重要な因子に適切な栄養摂取が挙げられる。タンパク質の摂取量が少ないほどフレイルの出現リスクが増加することが示されている<sup>9)</sup>。

図2 コロナ禍における感染制御と高齢者の健康障害予防のバランス



Lim WS, et al.: Geriatr Gerontol Int 20: 547-558, 2020 (改変)

図3 身体的フレイル5要素と死亡リスク NILS-LSAにおける8年間の追跡結果



コックス比例ハザード回帰モデル

Model 1: 年齢、性別。

Model 2: 年齢、性別、体脂肪率、教育、総身体活動量、総カロリー摂取量、アルコール摂取量、現在の喫煙状況、世帯収入、疫学研究センターうつ病スケールの合計スコア、MMSE、被験者全体の併存疾患。

Yuki A, et al.: Geriatr Gerontol Int 18: 1085-1092, 2018 (改変)

ウォーキングについては、7,000~8,000歩/日での死亡リスクが低いことから、われわれは運動の目安として7,000~8,000歩/日を推奨している<sup>10, 11)</sup>。

フレイルへの対応については、疾患管理に加えて運動介入と栄養介入、社会参加、オーラルケア、さらには慢性疾患の管理およびポリファーマシー対策など多面的な対策が重要であると考えている。

## サルコペニアの最新知見

サルコペニアはフレイル診断基準の5項目中で2項目(筋力低下、身体機能低下)に、骨格筋量の低下が加わるといように身体的フレイルと非常に近い病態である。従来は四肢の骨格筋量の評価のみでサルコペニアを診断していたが、筋力の低下・身体機能の低下がアウトカムと関連していることが明らかとされてきたことから、これらをあわせて診断することが提唱されている。身体機能においては、握力、歩行速度、椅子からの立ち上がり時間に異常があると死亡リスクが高くなることが示されている(図5)<sup>12)</sup>。

診断基準については世界的に統一されたものはないが、欧州(EWGSOP)およびアジア(AWGS)のグループで提唱されている基準ではいずれも筋肉量、筋力(握力)、身体能力(歩行速度)を評価することで、プレサルコペニア・サルコペニア・重度サルコペニアを診断することを推奨している。EWGSOPは2018年に握力を中心とした診断基準に改定し、一方でAWGSは2019年の改定で、下腿周囲長により評価し、さらに握力と身体機能(5回椅子立ち上がりテスト)で基準を満たせばサルコペニアの可能性ありとして介入をスタートすることを推奨するとしている<sup>13)</sup>。また、医療施設や研究を目的とした評価基準については、握力と歩行速度を含む身体機能検査、骨格筋量を測定し、サルコペニア・重度サルコペニアを診断することを提唱している(図6)<sup>13)</sup>。

サルコペニアは種々のアウトカムと関連しており、メタ解析の結果からサルコペニアがあることで死亡リスクは3.6倍、心身機能低下のリスクが3倍になることが示され

図4 歩行速度と20年間の要介護発生  
歩行速度五分位と要介護発生リスク

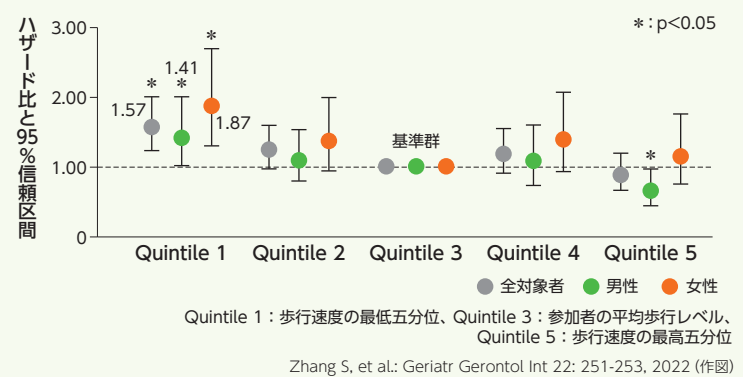
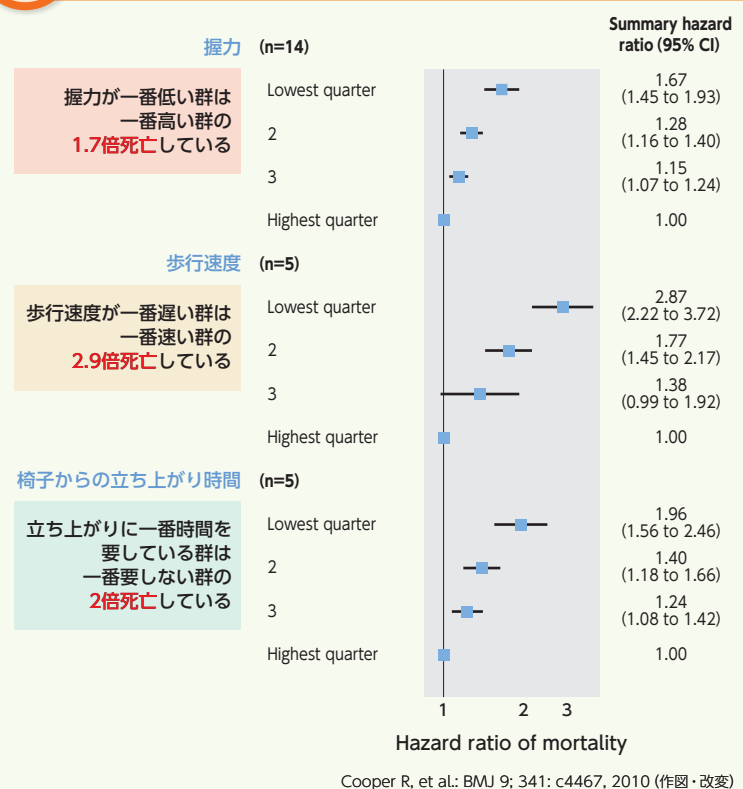


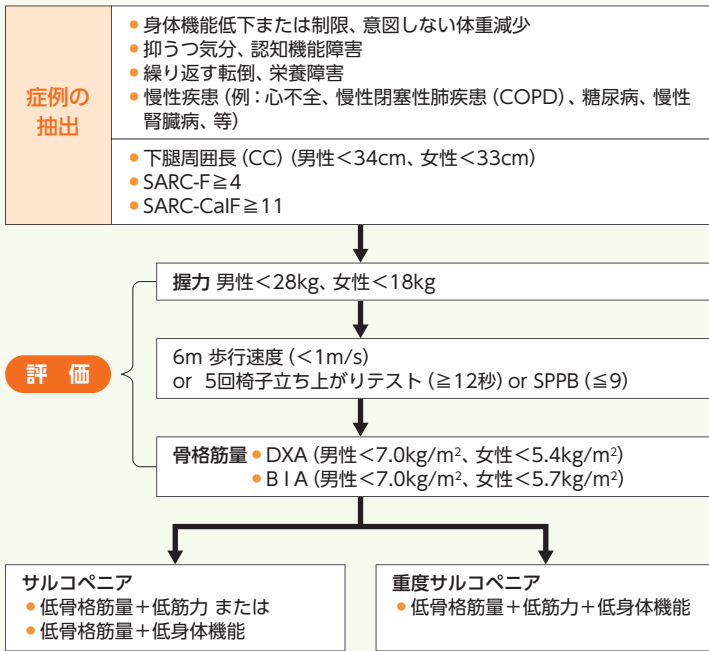
図5 身体機能と死亡の関係



ている。

サルコペニアの対策については栄養とレジスタンス運動が重要である。栄養については、適正なエネルギー量、タンパク質、ビタミンDの摂取を推奨している。レジスタンス運動については、われわれのグループでは2~3回/週のレジスタンス運動、毎日の有酸素運動と転倒予防のためのバランス訓練を推奨している。

図6 サルコペニアの診断基準 (AWGS 2019)  
～医療施設や研究を目的とした評価～



Chen LK, et al.: J Am Med Dir Assoc 21:300-307.e2, 2020 (改変)

図7 フレイルに対する漢方薬の有効性検討

人参養栄湯 eF3 study

フレイルに伴う疲労倦怠に対する人参養栄湯の探索的無作為化並行群間比較研究並びに腸内フローラとの関連性探索

- 【対象疾患】 フレイル/プレフレイルに伴う疲労倦怠を有する患者
- 【治療法】 非投与群: 通常治療 (運動療法+栄養指導)  
投与群: 通常治療+人参養栄湯
- 【目標症例数】 50例 (各群25例)
- 【投薬期間】 24週間
- 【主要評価項目】 疲労倦怠: Chalder疲労尺度

加味帰脾湯 eF-Kam study

フレイルに伴う精神不安に対する加味帰脾湯の探索的無作為化並行群間比較研究並びに腸内フローラとの関連性探索

- 【対象疾患】 うつ症状が認められるフレイル/プレフレイルに伴う精神不安を有する患者
- 【治療法】 非投与群: 通常治療 (運動療法+栄養指導)  
投与群: 通常治療+加味帰脾湯
- 【目標症例数】 50例 (各群25例)
- 【投薬期間】 24週間
- 【主要評価項目】 精神不安、抑うつ: HADS

荒井 秀典 先生 ご提供

フレイルと漢方

フレイル・サルコペニアの治療介入に人参養栄湯や補中益気湯、六君子湯、加味帰脾湯、八味地黄丸などの漢方薬の効果が期待されている。

そこで、われわれは人参養栄湯 (eF3 study) と加味帰脾湯 (eF-Kam study) の臨床試験を進めている (図7)。

これらの試験結果から、漢方薬による介入の有用性が示唆されるような結果が得られるのではないかと期待している。

まとめ

COVID-19対策による外出自粛により高齢者の社会的な孤立など種々の問題が進行したことから、その回復に尽力をする必要がある。

フレイル・サルコペニアについては診断・予防・介入の重要性を引き続き啓発することに加え、新規治療手段の開発が必要である。そして、漢方薬によるフレイル改善効果のさらなる検証が必要であると考えている。

【参考文献】

- 1) Yamada M, Arai H, et al.: J Nutr Health Aging 24: 948-950, 2020
- 2) Yamada M, Arai H, et al.: J Nutr Health Aging 25: 751-756, 2021
- 3) 2022 (令和4) 年 国民生活基礎調査の概況 <https://www.mhlw.go.jp/>
- 4) Yamada M, Arai H, et al.: J Am Med Dir Assoc 16: 1002.e7-11, 2015
- 5) Shimada H, et al.: J Am Med Dir Assoc 14: 518-524, 2013
- 6) 鈴木隆雄: フレイル 超高齢社会における最重要課題と予防戦略 (編集/葛谷雅文)、医歯薬出版株式会社 2014: p.116-117
- 7) Yuki A, et al.: Geriatr Gerontol Int 18: 1085-1092, 2018
- 8) Zhang S, et al.: Geriatr Gerontol Int 22: 251-253, 2022
- 9) Beasley JM, et al.: J Am Geriatr Soc 58: 1063-1071, 2010
- 10) Lee IM, et al.: JAMA Intern Med 179: 1105-1112, 2019
- 11) Watanabe D, et al.: J Am Geriatr Soc 68: 2310-2318, 2020
- 12) Cooper R, et al.: BMJ 9: 341: c4467, 2010
- 13) Chen LK, et al.: J Am Med Dir Assoc 21: 300-307.e2, 2020

# 臓器連関からみたフレイルの病態解明



座長

櫻井 孝 先生

国立研究開発法人  
国立長寿医療研究センター 研究所長/  
名古屋大学大学院医学系研究科 連携教授



演者

秋下 雅弘 先生

東京大学大学院医学系研究科  
老年病学 教授

## 高齢者のフレイルに対応する医療における漢方への期待

### — 高齢者フレイルに対して漢方は不可欠 —

「国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会」(会長 高久史麿先生)の提言の第一に、「がん支持療法および高齢者フレイルに対応する医療における漢方製剤等の必要性」が謳われており、フレイルに対応する医療における漢方への期待を窺うことができる<sup>1)</sup>。

具体的には、「漢方製剤等によるフレイルの様々な要素に対するエビデンス報告があり、精神心理的な要素、社会的な閉じこもり、食欲、独居者への効果など多面的な効果が期待できる」と述べているように、高齢者フレイルに対して漢方製剤は必要不可欠であり、非常に重要な分野として捉えるべきであると考えている。

### — エイジングドミノからフレイルを考える —

言うまでもなく、フレイルは要介護の前段階で可逆性を含む状態であり、多面性(身体的側面、精神・心理的側面、社会的側面)を有している。

一方でフレイルの科学的定義としては、加齢に伴う生理的予備能の低下によりストレス抵抗性が低下し、臓器レベルでは構成細胞の老化を背景として負荷に十分な応答ができない機能低下状態の前段階である。このようにフレイルは研究者の側面から見ても、非常に幅広い分野であると言える。

そこでわれわれは、『エイジングドミノ』というコンセプトに基づき、個々のピースに関する研究を進めている(図1)。

## 加齢に伴う身体機能・学習機能の変化

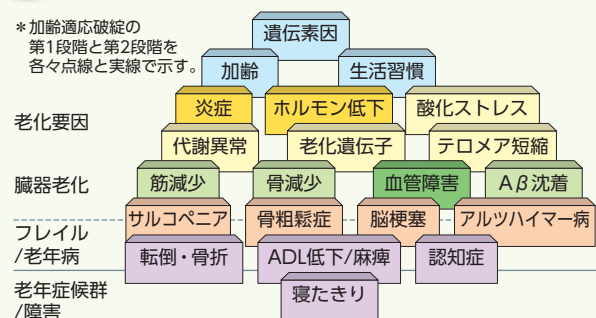
### — 身体機能低下と学習機能低下の連関<sup>2)</sup> —

加齢に伴う身体機能の変化を3ヵ月齢、12ヵ月齢、24ヵ月齢のマウスで検討すると、腓腹筋の筋断面積および筋線維の面積は加齢に伴って低下しており、歩行能力や握力は12ヵ月齢ですでに低下していることを確認した。

一方、学習機能(認知機能)についてモリス水迷路試験で検討したところ、13ヵ月齢では学習機能は低下していないが、25ヵ月齢では明らかに低下していることを確認した。

以上の結果から、加齢に伴い身体機能の低下が先行し、学習機能の低下が追隨することを確認した。

図1 エイジングドミノからフレイルを考える



秋下 雅弘 先生 ご提供

－ 大動脈瘤形成と加齢による学習機能への影響 －

マウス(3ヵ月齢、12ヵ月齢)に炎症性大動脈瘤(abdominal aortic aneurysm : AAA)を形成し、学習機能や身体機能がどのように変化するかを検討した。学習機能については、12ヵ月齢マウスは24ヵ月齢マウスと同程度まで低下していたが、3ヵ月齢マウスでは低下はなかった(図2)<sup>2)</sup>。

さらに身体機能に及ぼす影響について検討したところ、腓腹筋重量に大きな変化はなかったが、歩行能力および握力は低下の傾向がみられた。

これらの結果から、高齢マウスは外的ストレスに対して身体機能や認知機能の点で弱いことが示唆された。

－ 筋萎縮は大動脈瘤形成を促進するか －

サルコペニアは心血管疾患や肺炎など種々の疾患の高リスク因子であることは知られている。そこで、10週齢マウスの後肢固定によって作成した廃用性筋萎縮モデルに大動脈瘤を形成したところ、動脈瘤の形成が促進され、さらに血管石灰化が強く現れた。

したがって、筋肉から何らかの血管保護的な作用を有するマイオカイン様の生理活性物質が分泌されており、筋萎縮によってその保護的な効果が失われるために動脈瘤および血管炎症の増悪が促進するのではないかと考え、その検討を続けている。

液性因子としての性ホルモンの作用

そのような液性因子の一つが性ホルモン(エストロゲン、アンドロゲン)である。

エストロゲンは生殖器に対する作用の他に血管や脳神経系に対する作用を有していることが知られている。また、アンドロゲンも同様に骨や血管、脳神経系、また血液系に対する作用を有していることが知られている。

そこでわれわれは、血管および脳神経系に対する性ホルモンの作用に注目した検討を進めている。

－ テストステロンと心血管イベント －

以前にわれわれは、生活習慣病(高血圧、脂質異常症、糖尿病等)で通院中の男性(平均年齢48±13歳)において、血中総テストステロン濃度低値群は高値群に比して心血管イベントの発症が有意に多いことを確認した<sup>3)</sup>。

そこでわれわれは、去勢した10週齢マウスを用いて検討したところ、動脈瘤の形成は促進さ

れ、テストステロンを補充することによって大動脈径は元に戻ることを確認した。さらに、f4/80およびIL-6、IL-1βの遺伝子発現は大動脈瘤の形成によって増加するが、テストステロン投与でその増加が抑制されており、大動脈径の変化と並行して炎症抑制効果を有することを確認した(図3: 次頁参照)<sup>4)</sup>。また、去勢をしなくてもアンドロゲン受容体(AR)阻害薬の投与で大動脈径は増加し、炎症が増悪することも確認している<sup>4)</sup>。

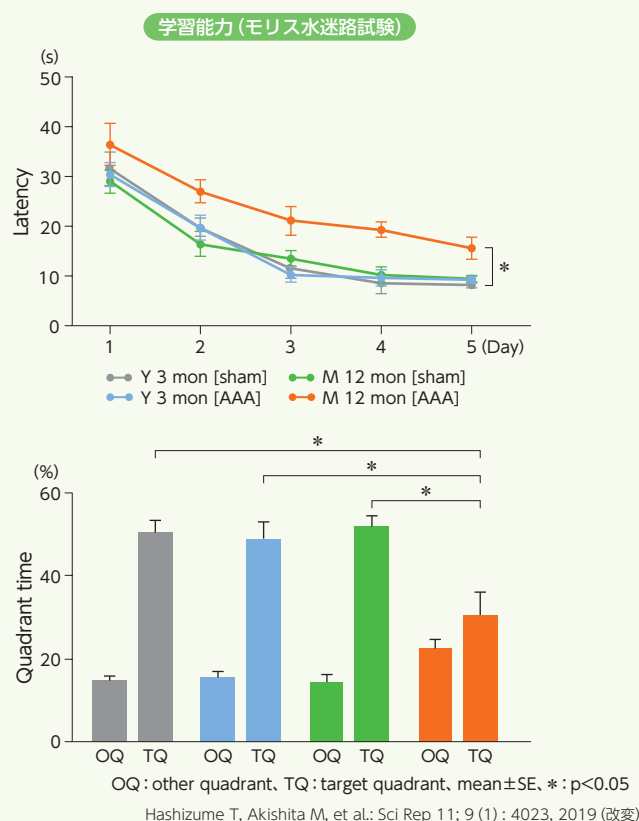
去勢による筋肉への影響については、筋重量、筋横断面積、筋力が低下することを確認している。

－ 学習機能障害に及ぼす性ホルモンの影響 －

テストステロンと認知機能について、学習障害を呈することが確認されている老化促進マウス(SAMP8)を用いて検討したところ、SAMP8にテストステロンを投与することで低下した学習機能障害が部分的ではあるものの改善しており、性ホルモンは脳機能にも重要であることを確認している(図4: 次頁参照)<sup>5)</sup>。

この点についてわれわれは小規模な臨床試験ではあるが、軽度認知機能障害を有する男性におけるテストステロン補充療法(アンドリオール 40mg/日、6ヵ月間)が対照群に比して認知機能を改善することを確認している<sup>6)</sup>。

図2 大動脈瘤形成と加齢による学習機能への影響



また、軽度認知機能障害を有する女性に対するDHEAカプセル投与(25mg/日、6ヵ月間)が対照群に比して認知機能を改善することも確認している<sup>7)</sup>。

さらに、実臨床で応用できる代替方法の一つとして運動療法の効果を検討した。対象は認知症のグループホームに入所中の女性(平均年齢84±5歳)で、30分/日の運動(エアロビクス+簡単なレジスタンス運動)の効果を検討したところ、総テストステロン濃度・DHEA濃度は有意に上昇し、運動の中止で元に戻ることを確認した(図5)<sup>8)</sup>。

### — 低強度運動が筋分解に及ぼす影響 —

そこでわれわれは、トレッドミルを用いたマウス運動負荷による検討と、筋芽細胞株C2C12への電気刺激による検討を行った。C2C12を分化させEPSで刺激することで、ARの発現が増強した。また、4週間の運動によって、ヒラメ筋のAR発現が亢進していた(図6)<sup>9)</sup>。

そのメカニズムについては、低強度運動はアンドロゲン濃度を上げるが、それがARに作用して様々な分子を活性化するのではないかと、さらには筋分解を抑制する方向に作用するのではないかと考えている(図7)。

また、女性ホルモンに関して、有料老人ホーム入居中の超高齢女性(平均年齢88歳)の遊離テストステロン濃度は骨格筋量(SMI)と有意に相関することから、遊離テストステロン濃度(FT)を上昇させることは女性のフレイル対策においても重要ではないかと考えている<sup>10)</sup>。

女性ホルモンがサルコペニアに重要であることについては、エストラジオール投与によって卵巣摘出とAAAによる筋肉量低下・筋力低下を改善することも確認している。

## フレイルと人参養栄湯

人参養栄湯は代表的な補剤であり、人参、黄耆、当帰などは性ホルモン様作用を有している。現在われわれは、人参養栄湯の効果を本講演で紹介したモデルを用いて検討を進めている。

人参養栄湯の投与により動脈瘤モデルの局所炎症が抑制されることを確認しており、さらに

図3 大動脈瘤に対するテストステロン補充の効果

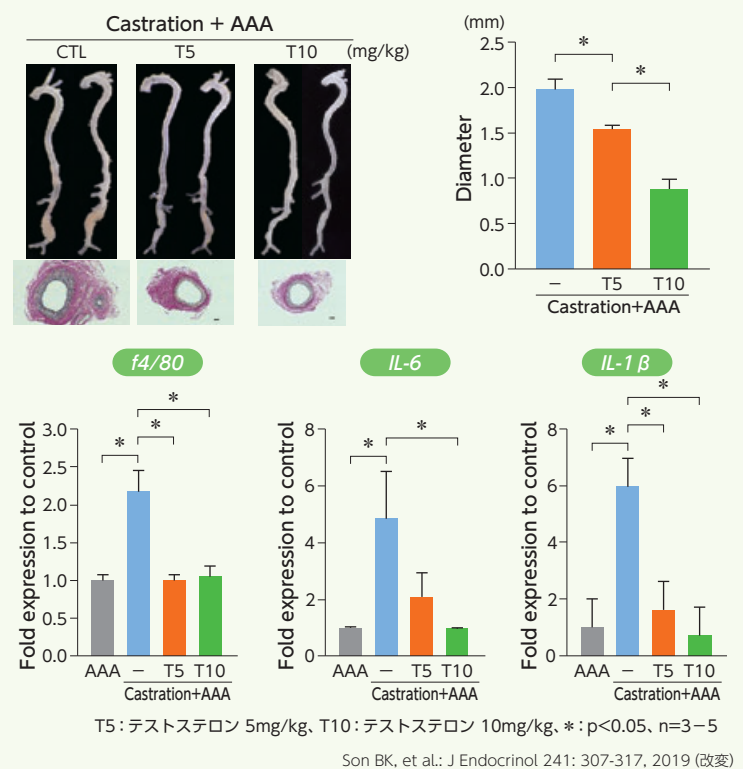


図4 SAMP8に対するテストステロン投与により学習機能障害が部分的に改善

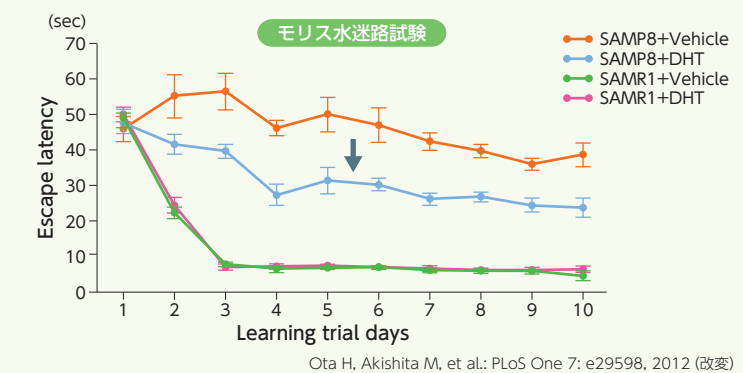
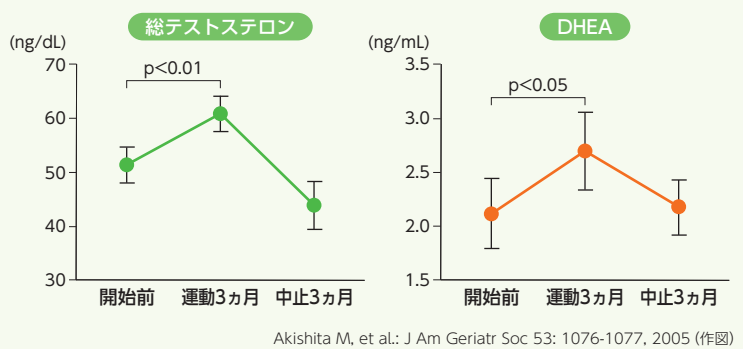


図5 女性認知症患者に対する運動療法によるアンドロゲン濃度の変化





血管壁の免疫染色像を見ると、pSTAT3やその他の炎症性サイトカインについてもf4/80、IL-1 $\beta$ 、MMP2の活性を抑えることを示唆する結果も得られている。

果が臨床においてどのような作用を發揮するか、今後の本研究会のご検討とご活躍に期待したい。

### まとめ -フレイル漢方薬理研究会への期待

マウスを用いた検討では、加齢に伴い身体機能が認知機能に先行して低下することを確認した。この順番が、臓器連関やフレイルの要素を考えるうえで大切である。そこに生活習慣病などがあると何らかの悪影響があることは明らかだが、一つのモデルとして炎症性動脈瘤のモデルを用いて検討すると、身体機能・認知機能の変化が促進し、しかも高齢であるほど促進度が強い。そのようなものを抑制する因子として性ホルモン、特にアンドロゲンが重要であり、さらに人參養栄湯もその効果を示唆する結果が得られている。

臓器連関を考えながらフレイルを紐解いていくこと、そして他の臓器との連関を見ながら検討することは重要な研究テーマであり、多臓器作用を有する漢方薬への期待も大きい(図8)。

人參養栄湯には種々の成分が配合されており、それらの相互作用としての効果が期待される。われわれは、フレイルに対する人參養栄湯の作用についての解明を進めているが、その成

図6 運動は骨格筋のアンドロゲン受容体 (AR) 発現を増強する

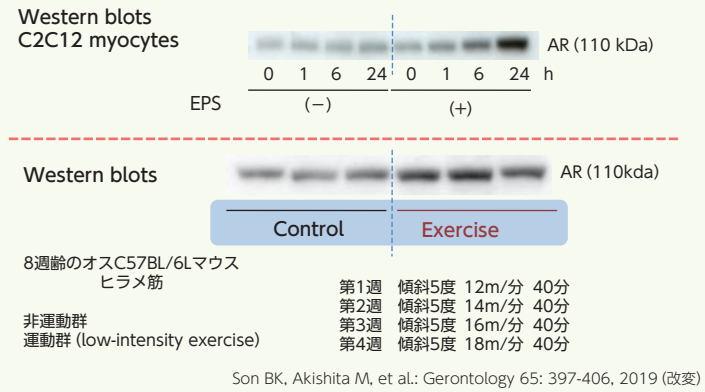
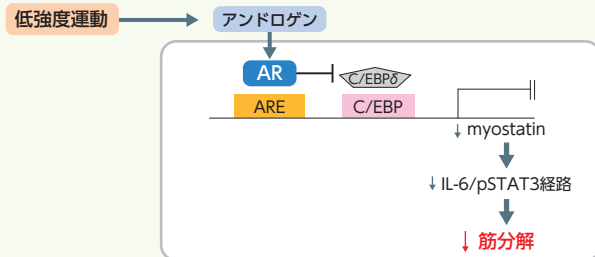


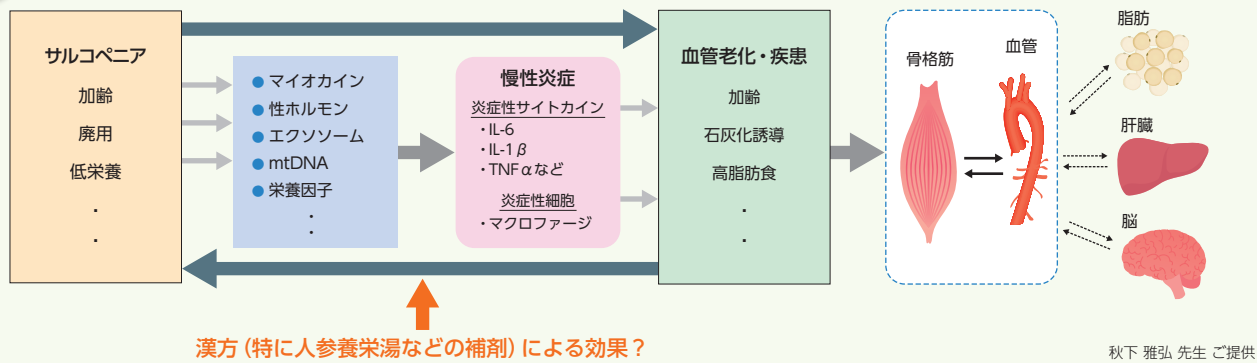
図7 運動による骨格筋アンドロゲン/AR上昇が筋分解経路を抑制する機序

骨格筋 Coordinate transcriptional regulation of myostatin by AR and C/EBP $\delta$



Son BK, Akishita M, et al.: Gerontology 65: 397-406, 2019 (作図)

図8 Inflammagingを介した多臓器の連関システム



### 【参考文献】

- 1) 国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会【提言書の概要】2017年3月:  
[https://www.jsom.or.jp/medical/relation/pdf/gakujutukanren/teigensho\\_gaiyo.pdf](https://www.jsom.or.jp/medical/relation/pdf/gakujutukanren/teigensho_gaiyo.pdf)
- 2) Hashizume T, Akishita M, et al.: Sci Rep 11; 9(1): 4023, 2019
- 3) Akishita M, et al.: Atherosclerosis 210: 232-236, 2010
- 4) Son BK, et al.: J Endocrinol 241: 307-317, 2019
- 5) Ota H, Akishita M, et al.: PLoS One 7: e29598, 2012
- 6) Fukai S, Akishita M, et al.: J Am Geriatr Soc 58: 1419-1421, 2010
- 7) Yamada S, Akishita M, et al.: Geriatr Gerontol Int 10: 280-287, 2010
- 8) Akishita M, et al.: J Am Geriatr Soc 53: 1076-1077, 2005
- 9) Son BK, Akishita M, et al.: Gerontology 65: 397-406, 2019
- 10) Yakabe M, Akishita M, et al.: Geriatr Gerontol Int 19: 460-461, 2019

# フレイルと慢性炎症 — 人參養栄湯を中心に —



座長

相良 博典 先生

昭和大学病院長／  
昭和大学医学部 内科学講座  
呼吸器・アレルギー内科学部門 主任教授

演者

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



## フレイルと慢性炎症 (SASP/インフラムエイジング)

フレイルには老化に伴うフレイルと、癌や感染症などの疾患によるフレイルが存在するが、両者において重要な因子に慢性炎症がある。特に近年では、老化に伴うフレイルにおいて老化関連分泌表現型(SASP: Senescence-associated secretory phenotype)として知られる細胞老化、炎症環境が問題として指摘されている。

老化の過程において、細胞老化を基礎とした種々の加齢性疾患が集簇するが、現代医療では疾患ごとの治療に主眼が置かれていることからポリファーマシーが大きな問題となっている。そこで注目されているのがGeroprotector(抗老化薬)である。Geroprotectorを用いてインフラムエイジング(炎症老化)を治療することで炎症抑制・免疫の若返りを図ることが大きな潮流になると予想されている。

実際に高齢者においては新型コロナウイルス感染症(コロナ)の重篤化やワクチン応答不良、ワクチンとアジュバントの活用などが指摘されてきた一方で、ラパマイシン(mTOR阻害薬)やメトホルミンがコロナの重症化・死亡率の軽減に有用との指摘や、老化細胞除去薬(セノリティクス)の応用も注目されている。

最近の報告では免疫老化に関して40歳からナイーブT細胞が低下するとの指摘もあり<sup>1)</sup>、今後さらにインフラムエイジングに注目する必要があると考えている。

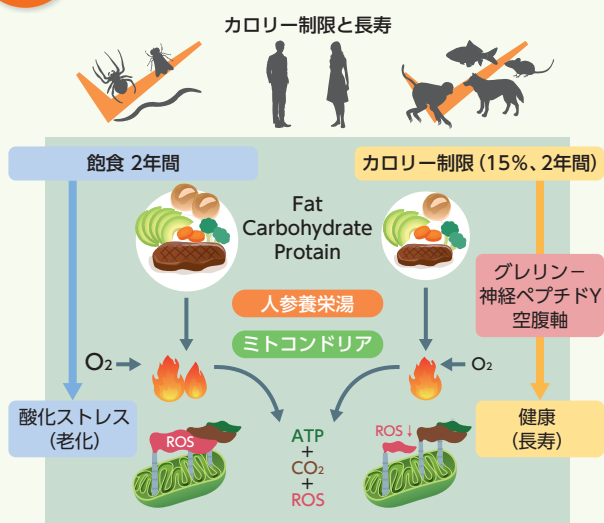
## 人參養栄湯の臨床効果

### — 人參養栄湯の抗炎症作用・免疫強化作用 —

人參養栄湯は代表的な補剤の一つであり、抗炎症作用・免疫強化作用を有することが知られていることから、インフラムエイジングを改善している可能性が考えられる。

人參養栄湯の抗炎症作用・免疫強化作用に関する臨床報告は多数あるが、最近の報告では、重症コロナ患者の挿管期間およびICU・入院期間の短縮、予後栄養指数(PNI)を

図1 肥満と炎症・酸化ストレス: カロリー制限による是正



体重減少 (8.7kg/2年間) とエネルギー消費の抑制  
(120kcal/日) ミトコンドリアへの酸化ストレス軽減

Redman LM, et al.: Cell Metab 27: 805-815.e4, 2018 (改変)

改善するとの指摘や<sup>2)</sup>、慢性閉塞性肺疾患(COPD)の周辺症状の改善効果も期待されている<sup>3)</sup>。

人參養栄湯は呼吸器疾患に限らず、大腿骨近位部骨折患者の栄養状態および炎症指標を改善し、ADLが向上したことを松本卓二先生が報告されている<sup>4)</sup>。

さらに人參養栄湯は、大腸癌患者の免疫能を増強するとの報告もある<sup>5)</sup>。

### － 肥満と炎症における人參養栄湯 －

内蔵型肥満は炎症環境にあり、カロリー制限が寿命の延長につながることは種を越えて指摘されていることである。カロリー制限(15%、2年間)によってミトコンドリアの酸化ストレスが減少し炎症を抑えることが指摘されているが<sup>6)</sup>、この系に働くのがグレリン-神経ペプチドY空腹軸であり、人參養栄湯の作用が期待できる(図1)。

人參養栄湯はサルコペニア肥満の骨格筋量・骨格筋機能に加え、肝機能障害・腎機能障害の改善、さらには高血糖を正常化することが報告されており<sup>7)</sup>、基礎研究においてインスリン感受性改善作用を有していることも確認されている。

さらに、人參養栄湯が臓器保護効果を有する可能性を示唆する報告も増えている。

### － 人參養栄湯の抗フレイル作用 －

加島雅之先生は、人參養栄湯の抗フレイル作用を漢方医学的な立場から、漢方フレイルスコア(Ver2)で評価した

5症例の結果を報告されている<sup>8)</sup>。

人參養栄湯6ヵ月間の服用によってJ-CHSスコアは2.8から1.4に低下した。基本チェックリスト(KCL)は非精神症状、抑うつ症状のいずれも低下しており、合計でも13.8から6.8に低下した。さらに、脾虚・血虚のいずれのスコアも改善しており、腎虚スコアについてもさらなる長期投与によって改善が期待される(図2)。

### 基礎研究の結果に見る 人參養栄湯の抗老化・抗炎症作用

補剤の老化モデル動物に対する作用についての検討は多くあり、サルコペニアの改善、健康寿命の延長、活性化ミクログリアをはじめとした炎症の抑制、臓器・組織の保護効果を示すといった結果が報告されている。

さらに人參養栄湯はグレリン、神経ペプチドY(NPY)、オレキシン、またGH-IGF-1系を介して、骨格筋にトロフィックに作用していることが確認されている。

### － 人參養栄湯の若返り効果 テロメア長の短縮遅延 －

クロトー欠損マウスを用いた検討の結果から、人參養栄湯が広範な作用を有することは既に本研究会の成果として報告している。さらにクロトー欠損マウスは心臓・筋肉・肝臓のいずれにおいてもテロメアが短縮されているが、人參養栄湯の投与で有意に短縮が遅延することを確認している。

そこで、テロメア長に関係する血中PAI-1(Plasminogen activator inhibitor-1)に対する人參養栄湯の作用を検討したところ、用量依存的な抑制効果が認められており、老化因子の血中PAI-1の抑制がクロトー欠損マウスの健康長寿にかかわることを確認した(図3：次頁参照)<sup>9)</sup>。

腸管が全身臓器組織の老化をコントロールするとの指摘もあることから<sup>10)</sup>、今後は腸管炎症とその回復についての検討も進める必要があると考えている。

### － 人參養栄湯の抗炎症作用 －

人參養栄湯の抗炎症作用に関する報告も多数ある。

肺胞マクロファージ(AM)のサイトカイン(RANTES・TNF- $\alpha$ )の亢進は異物処理のみならず活性酸素を放出することで組織障害をきたすが、人參養栄湯の投与によって食欲能は抑制されTNF- $\alpha$ も抑制したとの報告や<sup>11)</sup>、炎症の根幹にあるリポポリサッカライド(LPS)刺激下における炎症性メディエーター(TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、COX-2)の遺伝子発現を抑制したとの報告がある<sup>12)</sup>。

図2 漢方フレイルスコアを用いた人參養栄湯の抗フレイル作用

#### 症例

- 症例1: 82歳 男性 フレイル(認知症・高血圧)
- 症例2: 88歳 男性 フレイル(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 プレフレイル(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 プレフレイル(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 フレイル(2型糖尿病・高血圧・慢性腎臓病G3b)

#### 各スコアの推移

	初診時	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

加島雅之: phil漢方 95: 14-17, 2023

## 人參養榮湯の抗老化作用 - 幹細胞増殖促進 -

人參養榮湯は造血系への作用による血球成分の増加、間葉系への作用による全身の臓器・組織修復をもたらすことが明らかにされている(図4)。

われわれは、ギンセノシドRb1がヒト骨髄由来間葉系幹細胞(hMSC)の増殖を促進し、さらにhMSCの神経細胞への分化を促進することを確認している<sup>13)</sup>。また、人參養榮湯はラット骨髄由来間葉系幹細胞(MSC)の増殖・骨分化を促進するとの報告から、骨粗鬆症治療への応用も期待される。さらに人參養榮湯はヒト由来MSCを用いた検討で

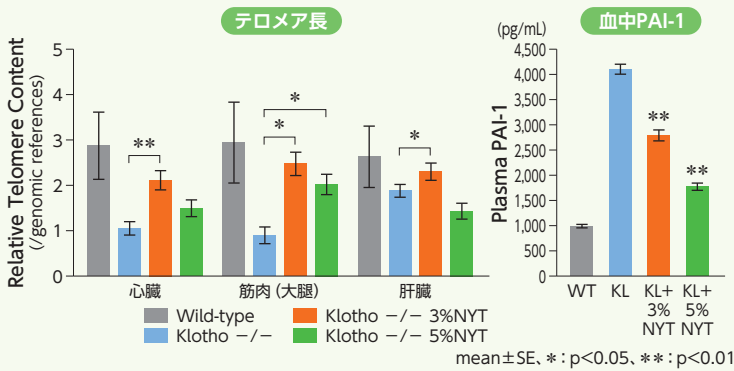
MSC増殖停止(老化)を回復させ、老化因子・炎症性因子(SASP)を抑制することも確認している<sup>14)</sup>。

近年、ES細胞・iPS細胞を用いた再生医療が大きく進歩しているが、人參養榮湯は血管内皮細胞の老化を抑制することが以前から知られており、いかに幹細胞を得て炎症を抑え、線維化を抑えるか、という課題の克服に人參養榮湯は有用であると期待している。

### 図3 人參養榮湯の若返り効果：テロメア長の短縮遅延

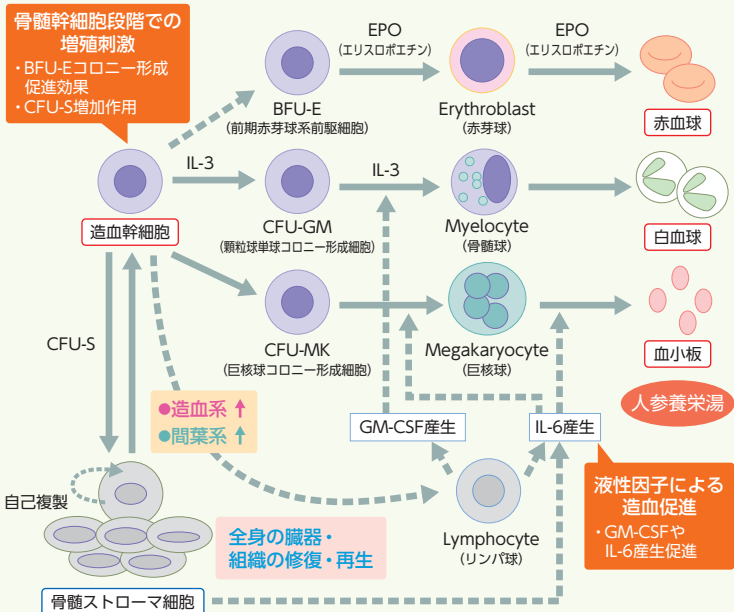
#### 多彩な臓器・組織の改善効果

- 30%寿命延長 ● 精巣重量回復 ● リンパ系萎縮改善(リンパ球・胸腺・脾臓)
- サルコペニア・骨異常・歩行改善 ● 小脳萎縮改善・ブルキン工細胞回復
- 心肥大・肺気腫改善



高橋隆二 ほか: phil漢方 65: 3-11, 2017/高橋隆二 ほか: 日本心療内科学会雑誌 22: 16-19, 2018 (作図)

### 図4 人參養榮湯の骨髄・組織幹細胞刺激作用：骨髄造血・間葉系



黒田裕行 ほか: 市立千歳市民病院医誌 1: 9-13, 2005 (改変)

## 腸内細菌叢と炎症(ディスバイオーシス)

ディスバイオーシスも近年、非常に大きな問題となっている。たとえば、パーキンソン病は消化管上皮細胞に異常蓄積した $\alpha$ -synucleinがその発症と病態進行に大きくかかわっていることが近年の報告からも明らかにされており、運動ニューロン病や自閉症などの発症にも腸内細菌叢を介する脳腸相関・心身相関が示唆されている<sup>15)</sup>。

ヒトのライフサイクルと腸内マイクロバイオームの変動についても検討されているが、免疫老化、腸上皮炎症、ディスバイオーシスが加齢性疾患に大きくかかわっていると考えられている。

人參養榮湯と腸内細菌叢の関係についても、人參養榮湯は果たして炎症や老化にどのようにかかわるのか、このような観点から検討を進めなければならない、重要な問題であると考えている。

## インフラムエイジングの治療

### - 抗老化薬開発 -

### - カロリー制限模倣薬の開発 -

インフラムエイジング治療には幹細胞治療、遺伝子治療と抗老化薬が検討されている。抗老化薬にはカロリー制限模倣薬、セノリティクスなどがある。

カロリー制限によって血管障害を予防できるが、継続は困難である。また、時間制限食もカロリー制限と同等の効果が得られることが知られている。現在、カロリー制限の代替手段(ニュートリントセンシングの改善)として、SIRT1(グレリン)/AMPK(メトホルミン)/Autophagy(トレハロース)、mTORC1(ラパマイシン)が臨床応用されようとしており、ニュートリントセンシングに人參養榮湯が作

用するものと考えている(図5)。

人參養栄湯は、動脈硬化抑制、アポトーシス抑制、肝線維化抑制、インスリン感受性向上、腫瘍発生抑制などメトホルミンと同様の作用を有していることは各種の報告からも明らかである。メトホルミンは2型糖尿病治療薬としての歴史は古いが、当初はインフルエンザ・肺結核の治療薬であり、歴史を遡ると人參養栄湯と近似しており興味深い。

### － 老化細胞減少のトライアル －

加齢時計を逆回しして老化細胞を減少させる試みが進められている。

セノリティクスは、加齢に伴って蓄積する老化細胞、SASPという炎症環境を改善し、細胞・組織の修復・再生を促すことから、これを用いて加齢時計を逆回しし、老化細胞を減少させる試みが進められている。

細胞老化が関与する疾患やフレイルに対し、ダサチニブ、ケルセチン、フィセチンなどのセノリティクスが現在検討されている。

### － 老化研究の進歩と臨床応用 －

現在は、種々の加齢性疾患に対して個々に治療がなされているが、その前の段階である老化そのものを遅らせることで、問題を解決することが試みられている。Slow Agingにセノリティクス、メトホルミン、人參養栄湯の可能性があると考えている(図6)。

人參養栄湯はNPYを介して作用するが、NPYは寿命延長に大きくかかわっている。本研究会では、老化のメカニズムにおける人參養栄湯の効果について、基礎・臨床の研究をとおしてエビデンスの蓄積を進めていきたい。

図5 カロリー制限 (CR) 模倣薬の開発：老化関連疾患の予防と治療

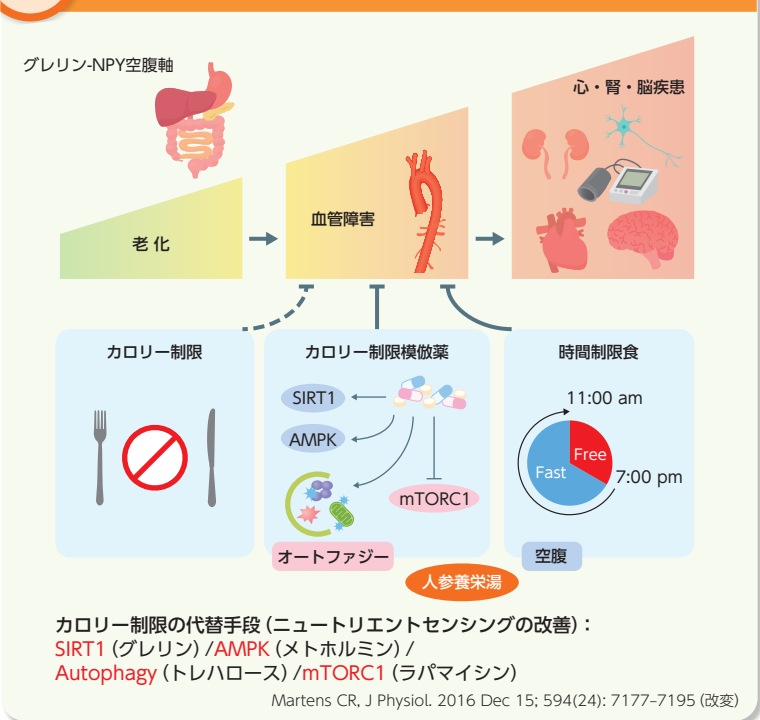
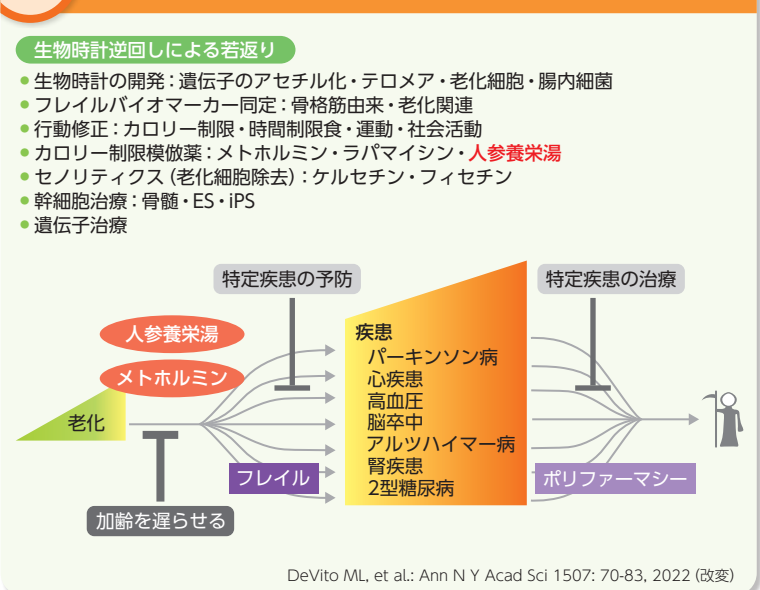


図6 若返り研究の進歩とフレイル・老化関連疾患への応用



### 【参考文献】

- 1) Williard C.: Nature 616: 650-652, 2023
- 2) Aomatsu N, et al.: Neuropeptides 90: 102201, 2021
- 3) Hirai K, Sagara H, et al.: J Altern Complement Med 26: 750-757, 2020
- 4) 松本卓二: phil漢方 98: 18-20, 2023
- 5) 荒木靖三 ほか: 新薬と臨床41: 1670-1676, 1992
- 6) Redman LM, et al.: Cell Metab 27: 805-815.e4, 2018
- 7) 青山重雄: phil漢方 70: 12-14, 2018
- 8) 加島雅之: phil漢方 95: 14-17, 2023
- 9) 高橋隆二 ほか: 日本心療内科学会雑誌 22: 16-19, 2018
- 10) Mai ME, et al.: Nat Aging 3: 567-584, 2023
- 11) 青木孝夫 ほか: アレルギー 43: 663-667, 1994
- 12) 森永明倫 ほか: phil漢方 79: 20-21, 2020
- 13) Toda C, et al.: Neuropsychopharmacology 29: 860-86, 2004
- 14) 勝浦五郎 ほか: phil漢方 89: 34-36, 2022
- 15) Science News May, 30, 2019

## 閉会のご挨拶



### 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

大変な長丁場であったにもかかわらず、最後まで熱心にご聴講いただき、またご討論をいただきましたこと、誠にありがとうございました。学術総会も第6回を開催いたしましたが、今回はコロナ禍からもようやく解放され、久々に多くの先生とのご討論・意見交換ができ、非常に有意義な会が開催できましたことを嬉しく思っております。

高齢化の進展がより加速することが予想されているだけに、フレイル対策は現代医療において非常に重要であり、われわれの活動もより加速していく必要があると考えております。本会の世話人の先生方、全国の多くの先生方のご支援、ご協力をいただきながら、さらに研究成果を広く発信してまいります。

今後も本研究会にぜひ、ご期待をいただきますとともに、引き続きのご支援・ご協力を賜りますよう、よろしくお願いいたします。

