

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 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¹⁾、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。

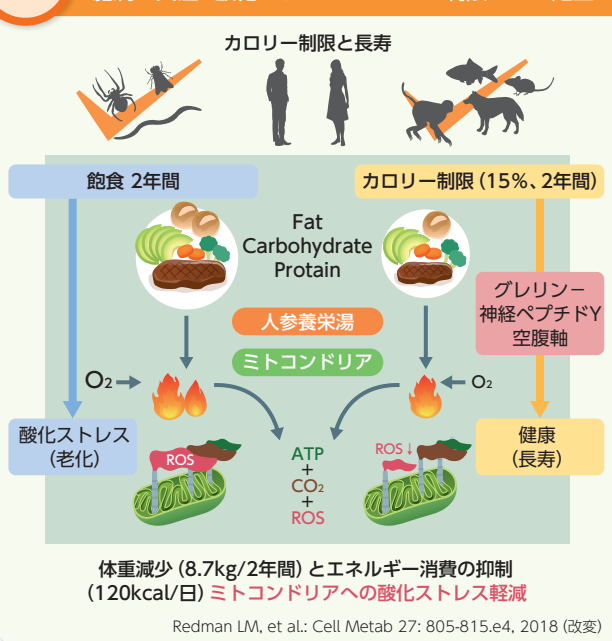
人參養栄湯の臨床効果

— 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



改善するとの指摘や²⁾、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³⁾。

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⁴⁾。

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⁵⁾。

－ 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⁶⁾、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⁷⁾、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⁸⁾。

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)⁹⁾。

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¹⁰⁾、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- α)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- α も抑制したとの報告や¹¹⁾、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- α 、IL-1 β 、COX-2)の遺伝子発現を抑制したとの報告がある¹²⁾。

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¹³⁾。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

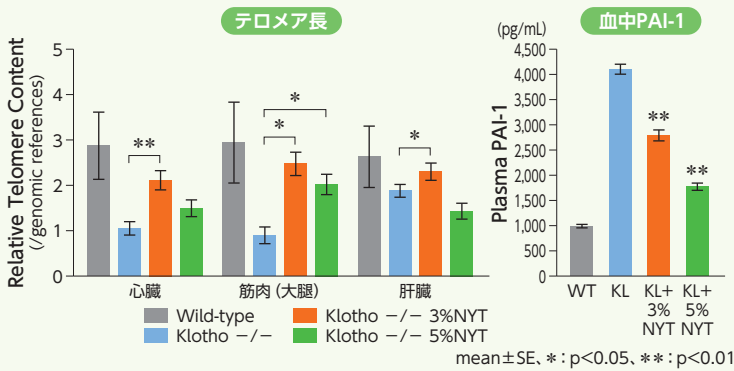
MSC増殖停止(老化)を回復させ、老化因子・炎症性因子(SASP)を抑制することも確認している¹⁴⁾。

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

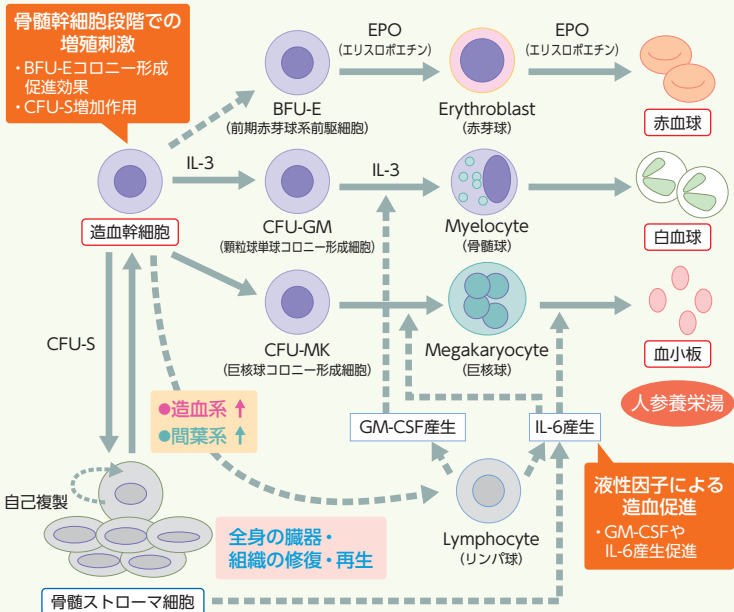
多彩な臓器・組織の改善効果

- 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・ブルキンエ細胞回復
- 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 α -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¹⁵⁾。

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(ニュートリエ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、ニュートリエ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

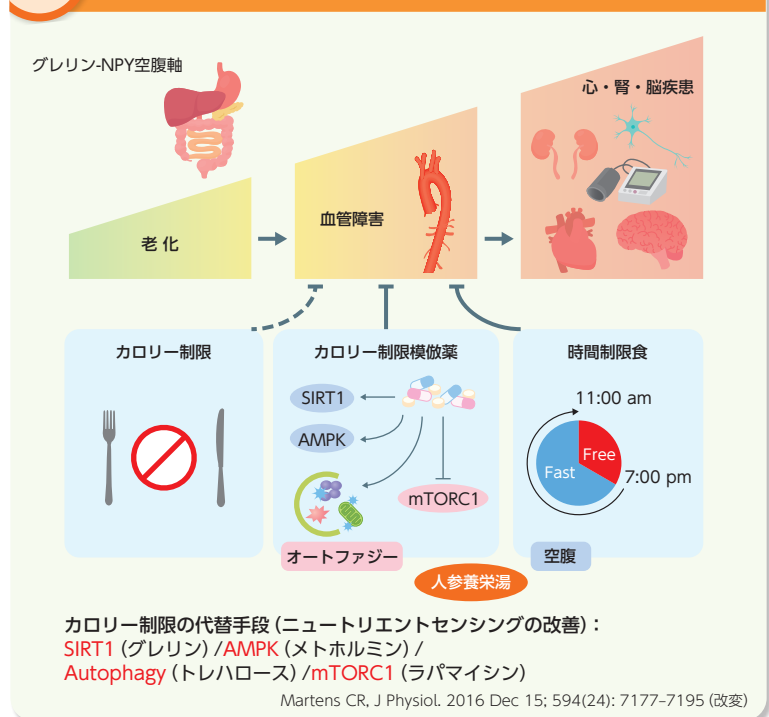
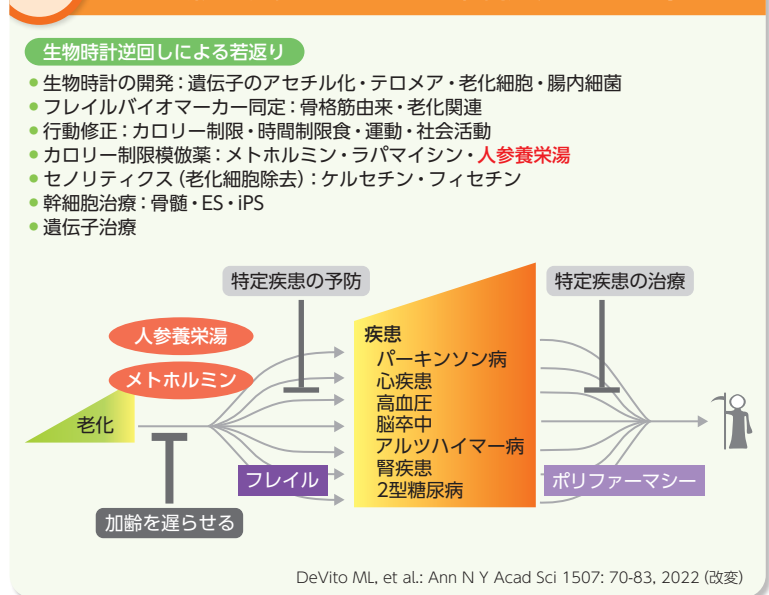


図6 若返り研究の進歩とフレイル・老化関連疾患への応用



【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