

第 36 卷

第 1 号

東京内科医会会誌

特集

座談会：新旧会長に聞く

菅原 正弘、清水恵一郎、木内 章裕、大西真由美

◆令和元年度 川上記念賞

◆巻頭言

新型コロナ対策に際して思う、
患者の受療行動 近藤 太郎

◆フレイル漢方セミナー

フレイル・サルコペニアには漢方？！
—多施設共同臨床研究の結果から— 向坂 直哉
フレイルへの漢方応用
—一人参養栄湯を中心に— 乾 明夫

◆東京内科医会 第 36 回セミナー

「糖尿病と Multi-morbidity（多疾患罹患状態）」
Multi-morbidity 総論 小川 純人
糖尿病とフレイル・認知症 荒木 厚
糖尿病とがんの「危険な関係」 大橋 健
糖尿病と腸内細菌叢 金澤 昭雄

◆東京内科医会 第 214 回臨床研究会／第 215 回臨床研究会

◆先輩医師をたずねて 29 松原 寛 先生（田園調布医師会）
◆俳句 鈴木 良戈

April 2020

一般社団法人 東京内科医会

フレイル・サルコペニアには漢方？！

～多施設共同臨床研究の結果から～

医療法人向坂医院

向坂 直哉

日本の高齢者と介護

日本では少子化による人口減少と高齢化が進んでおり、高齢化率は年々上昇している。健康上の問題がない状態で日常生活を過ごせる期間を健康寿命というが、日本人の平均寿命と健康寿命の差は男性で約9年、女性で約12年とともに長く、要介護者数も年々増加している。介護に至る原因是、認知症、脳卒中、高齢による衰弱、骨折・転倒、関節疾患の順に多いが、骨や筋肉の虚弱化を「運動器不安定症」とすれば、これが約3分の1を占め、最多原因となる。また、介護の担い手の約3分の2が家族・親族であることは大きな負担になっている。

フレイル・サルコペニアとは

ここ数年、フレイルが大きな注目を集めている。フレイルとは英語の Frailty (フレイルティ; 虚弱) からきているが、短いフレーズにすることで、メタボ (メタボリックシンドローム) やロコモ (ロコモティブシンドローム) のように医療従事者のみならず一般にも普及することを期待しつつ、健常状態への可逆性や多面性を表現している。2014年に日本老年医学会がフレイルを提唱して以来、医学界だけでなく行政でも用いられるようになった (図1)。

[フレイル漢方セミナー]

2019年11月27日(水)、東京ドームホテル

フレイル ~Frailty~

☞ **Frailty**→虚弱と訳されてきた
 ☞ 多面性、可逆性、発音しやすさを考え、2014年に日本老年医学会が『フレイル』という呼称を提唱

(2014年5月フレイルに関する日本老年医学会のステートメント)



図1 フレイル ~ Frailty ~

フレイルは高齢者の虚弱をあらわす言葉であるが、重篤な要介護状態に至る手前の段階、いわば糖尿病に対する境界型糖尿病のような概念である。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つの要素で構成される (図2)。

身体的フレイルはロコモティブシンドロームやサルコペニアなどの運動器の問題、つまり握力低下、歩行速度低下、筋肉量減少などを示す。サルコペニアは1989年に Rosenberg によって提唱された概念で、ギリシャ語で筋肉を意味するサルコ (sarco) と喪失を意味するペニア (penia) を組み合わせた造語である。精神心理的フレイルは抑うつ状態や軽度認知機能障害などを指す。社会的フレイルは独居や閉じこもりなど社会参加が減少している状況を示す。これら3つのフレイルは、相互に悪影響を及ぼしあっており、悪循環に陥ると自助努力では脱出できないことが多い。

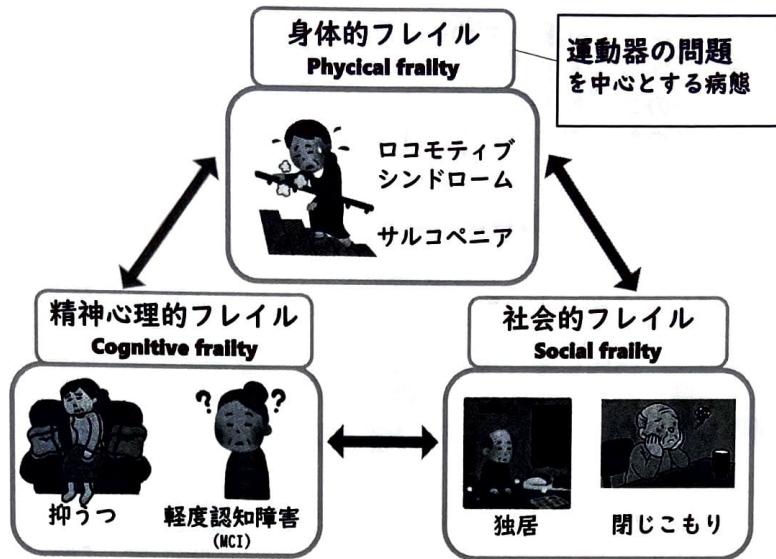


図2 3つのフレイル

なかでも、身体的フレイルとその主病態であるサルコペニアは低栄養による影響が大きい¹⁾ため、積極的に周囲の協力を得ながら栄養管理を行うことが望ましい。サルコペニア研究は世界中で広く行われており、多くの論文が発表されている。これらの論文からサルコペニアがもたらすリスクを大別すると、①死亡リスク、②認知機能低下リスク、③感染症リスクとなる。

フレイル健診

厚生労働省は2020年度から後期高齢者を対象にフレイル質問票を用いたフレイル健診を実施することを発表した。質問票は栄養、口腔機能、精神、社会参加などを広く評価できるようエビデンスをもとに熟考が重ねられ、15項目程度に絞り込まれる見込みである(2020年2月時点)。

フレイル・サルコペニア対策

高齢者医療・介護従事者は、フレイルから健常状態へは可逆的であることを理解し、該当者には早目に適切な介入をすべきである。フレイルに対する栄養療法としては十分なたんぱく質摂取が重要である。高齢者は若年者と比較したんぱく質同化抵抗性がみられるため、より多くのたんぱく質摂取が必要とされる。体重60kgであれば1日約80gのタンパク質摂取が望ましい。これを牛肉に換算すると1日約400gとなり、咀嚼・嚥下・消

化機能の低下した高齢者には高いハードルとなる。プロテインやアミノ酸などのサプリメントの有効性についての科学的検証は十分にはなされていないが、何らかの理由で経口栄養摂取が困難となったサルコペニア症例には一定の効果が期待できるものと思われる。そのほかビタミンD、E、Cなどを積極的に摂取することが推奨されている²⁾。

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、最大筋力の60～80%の負荷をかけるレジスタンストレーニングが推奨されている。高齢者であっても筋肉の可逆性はある程度保たれていることが実証されているものの、多くの高齢者においては強い負荷を伴う運動に対する心理的ハードルが存在する。「やってもどうせ一緒だろう」「もう歳だから」など後ろ向きな発言をされる高齢者には運動を強要せず、気持ちに寄り添いながら根気よく指導していく姿勢が必要である。

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。動物実験においてテストステロン、選択的アンドロゲン受容体調整剤、トロポニン活性化剤、ACE阻害剤、βブロッカー、牛車腎気丸などが有効である可能性が示されたが、ヒトにおいても有効であるとする研究結果はあまりない。ビタミンDが有効との報告はあるが、その効果は限定的である。

【概要】
英国の40歳から69歳までの一般市民50万2293人を登録。
ベースラインの握力とその後の総死亡率や特定疾患の発症率を平均7.1年にわたり追跡。

【結論】

Higher grip strength was associated with a range of health outcomes and improved prediction of an office-based risk score. Further work on the use of grip strength in risk scores or risk screening is needed to establish its potential clinical utility.

握力の低下は、総死亡率の増加、特定疾患の発症率、疾患特異的死亡率の増加と関係していた。

OPEN ACCESS Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and all cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants

Caroline C Corrao¹, Paul Whitley², Donald M Lustig³, Linda Street⁴, Fayne Petersen⁴, James Anderson², Stavroula Roddam², Anne Sillars⁴, Nicholas Grotto⁵, Daniel F Mackay⁶, Jai P Patel⁷, Jason A R Gill⁸, Naveed Sattar⁹, Stuart J Gray¹⁰

ABSTRACT OBJECTIVE To examine the associations of grip strength with disease specific incidence and mortality and whether grip strength is associated with all cause mortality after adjustment for known and measured risk factors.

DESIGN Prospective population based study.

SETTING United Kingdom.

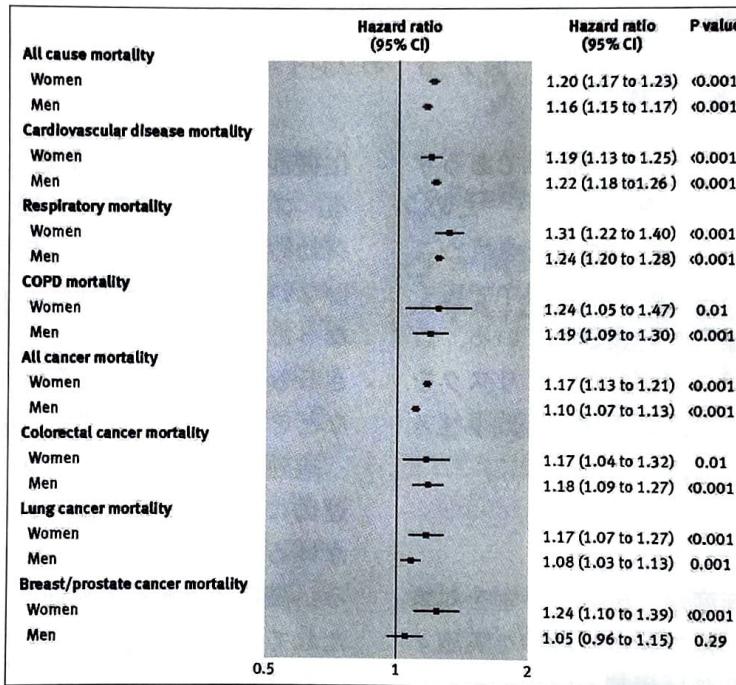
PARTICIPANTS 462 293 participants (47% women aged 40–69 years; median age 53 years) from the UK Biobank.

MEASUREMENTS All cause mortality as well as incidence of and mortality from cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer (all cancers, colorectal, lung, breast, and prostate).

RESULTS Mortality was associated with grip strength in all causes (HR 1.22, 95% CI 1.17 to 1.23), cardiovascular disease (HR 1.19, 95% CI 1.13 to 1.25), respiratory disease (HR 1.22, 95% CI 1.18 to 1.26), and cancer (HR 1.17, 95% CI 1.13 to 1.21). All cause mortality was associated with grip strength in all cancers (HR 1.10, 95% CI 1.07 to 1.13), colorectal cancer (HR 1.17, 95% CI 1.04 to 1.32), lung cancer (HR 1.17, 95% CI 1.07 to 1.27), and breast/prostate cancer (HR 1.24, 95% CI 1.10 to 1.39). Grip strength was associated with all cause mortality (HR 1.05, 95% CI 0.96 to 1.15). Survival analysis showed that higher grip strength was associated with lower mortality.

WHAT IS ALREADY KNOWN ON THIS TOPIC The weak role of grip strength is in general body composition and physical activity. However, grip strength is also the primary predictor of survival in patients with cardiovascular disease, and grip strength has been shown to be associated with all cause mortality in patients with chronic diseases such as diabetes and hypertension. In addition, grip strength has been shown to be associated with all cause mortality in the elderly and in smoking independent of other risk factors. However, grip strength has also been demonstrated to be associated with cancer, and grip strength has been shown to be associated with all cause mortality and cancer mortality. While grip strength has been shown to be associated with all cause mortality and cancer mortality, there is little evidence that grip strength is associated with all cause mortality in the elderly.

WHAT THIS STUDY ADDS Higher grip strength was associated with a lower risk of all cause mortality and mortality from cardiovascular disease, respiratory disease, and cancer. These associations were independent of confounders, but several of these associations were only observed in older adults. Grip strength was associated with all cause mortality, all cause mortality from cancer, and mortality from specific cancers (colorectal, lung, and breast/prostate cancer).



Associations of grip strength with cardiovascular, respiratory, and cancer outcomes and cause mortality: prospective cohort study of half a million UK Biobank participants (BMJ 誌電子版 2018.5.8)

図3 握力の低下は死亡率上昇と関連する

フレイルと漢方

フレイル対策における西洋医学的アプローチは栄養と運動の充実、東洋医学的アプローチは漢方がある。フレイル状態にある患者の多くが訴える症状（倦怠感、無気力、食欲不振など）は、東洋医学的でいうところの「気血両虚」という病態と似ており、人参養榮湯や十全大補湯、加味帰脾湯などの気血双補剤が有効である可能性がある。とくに人参養榮湯は、昨今、多くの基礎研究や臨床

研究が行われ、エビデンスが蓄積されているため、処方機会が増してきている漢方薬である³⁾。

そこで、われわれは人参養榮湯が身体的フレイルに有効か否かを確認するため、大阪府と奈良県にある6医療機関による研究チームを結成し、130症例を対象とした前向きコホート研究を実施した。その結果、人参養榮湯群はコントロール群に比し、左右握力と筋質において有意な改善をもたらした（図3、4）。コントロール群では有意な筋肉量減少がみられたが、人参養榮湯群では

A Clinical Study of Ninjinyoito with Regard to Frailty
 身体的フレイルに対する人參養榮湯の有用性の検討
 ~多施設共同臨床研究~

【結果】

人參養榮湯群はコントロール群に対し

- ① 右手握力
- ② 左手握力
- ③ 筋質点数



有意差をもって良好な結果を得た。

図4 身体的フレイルに対する人參養榮湯の有用性の検討
 —多施設共同臨床研究—

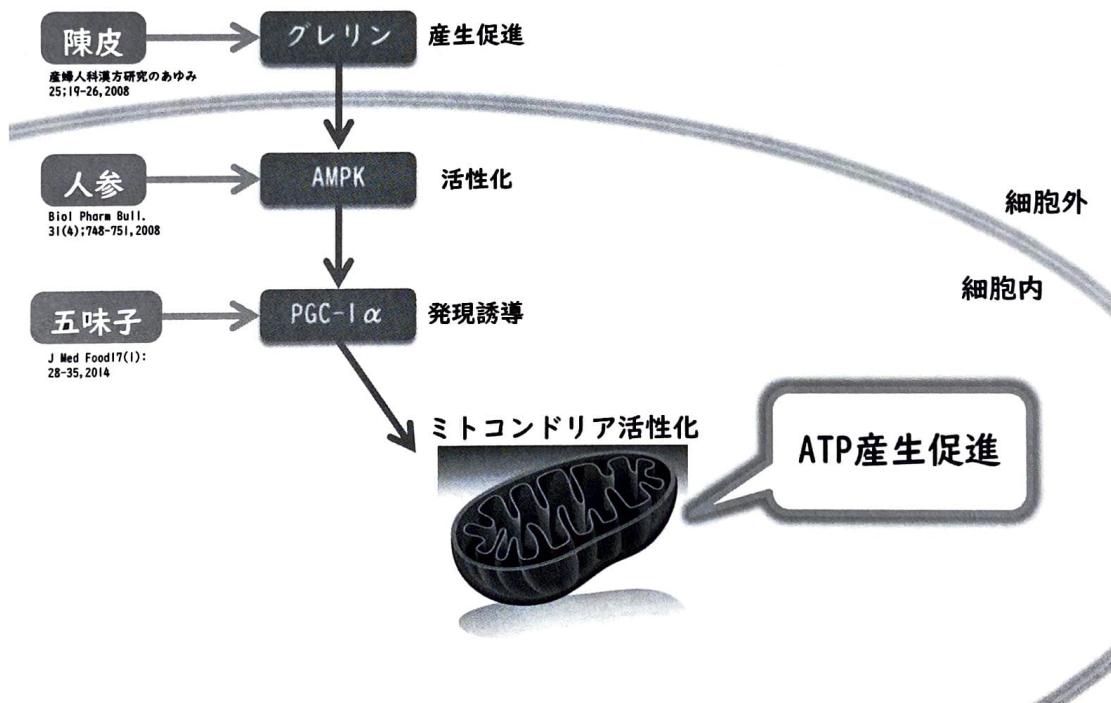


図5 筋力低下に対する人參養榮湯（構成生薬）の推定作用機序

減少を食い止めることができた。人參養榮湯が筋肉に与える作用については不明な点が多いが、これまでに報告されている基礎研究から、陳皮はグレリン産生促進⁴⁾、人参はAMPK活性化⁵⁾、五味子は骨格筋のPGC-1 α 発現誘導⁶⁾をすることで筋肉のミトコンドリアを活性化しエネルギー産生効率を向上させていると推測される（図5）。

これらの生薬をあわせもつ人參養榮湯は、フレイル対策の中心的役割を果たすポテンシャルを持つと考えられる。

文 献

- 1) Xue QL, et al : Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II . J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 63 : 984-990, 2008
- 2) Bartali B, et al : Low nutrient intake is an essential component of frailty in older persons. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 61 : 589-593, 2006
- 3) Sakisaka N : Frailty and ninjin'yo eito. phil kampo, 64 : 17-19, 2017
- 4) takeda K : Rikkunshito increases acyl ghrelin secretion by 5-HT2 receptor antagonism and improves anorexia caused by cisplatin. Recent progress of kampo medicine in obstetrics and gynecology, 25 : 19-26, 2008
- 5) Park MW, et al : 20 (S) -ginsenoside Rg3 enhances glucosestimulated insulin secretion and activates AMPK. Biol Pharm Bull, 31 : 748-751, 2008
- 6) 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, 17 : 28-35, 2014