

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)」

プログラム

10:00～10:05

開会の辞

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

乾 明夫 先生

セッション I

10:05～11:05

フレイルに関する最新の話

① 人參養榮湯のオレキシン受容体を介した食欲、意欲への影響

[座長] 東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎 先生

[演者] 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

上園 保仁 先生

② 高齢マウス人參養榮湯投与による 食欲リズム制御、握力・認知機能への影響

[座長] 帝京大学薬学部 臨床薬学講座 薬効解析学研究室 教授

大澤 匡弘 先生

[演者] 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 糖尿病・内分泌代謝内科学 招へい教授

矢田 俊彦 先生

休憩 (軽食の御提供) (15分)

セッション II

11:20～13:10

低栄養と人參養榮湯

① 人參養榮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] 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

寺山 靖夫 先生

[演者] 野上厚生総合病院 整形外科 医長

松本 卓二 先生

② 急性期病院のNST, 術前リハにおける人參養榮湯の使用効果

[座長] (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

丸中 良典 先生

[演者] 済生会横浜市東部病院 患者支援センター長

谷口 英喜 先生

③ 食欲不振を有する低栄養患者に対する人參養榮湯の有用性の検討

[座長] 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

乾 明夫 先生

[演者] 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

浅岡 大介 先生

④ 総合討論

休憩 (15分)

特別講演 I

13:25～14:10

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] 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

櫻井 孝 先生

[演者] 国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長

荒井 秀典 先生

特別講演 II

14:10～14:55

フレイルと慢性炎症～人參養榮湯を中心に～

[座長] 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

相良 博典 先生

[演者] 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

乾 明夫 先生

14:55～15:00

閉会の辞

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

乾 明夫 先生

フレイル漢方薬理学研究会世話人

フレイル漢方薬理学研究会とは

鹿児島大学の乾明夫教授を代表世話人とし、2016年11月に発足。先端的研究を一般臨床に普遍化し、人參養榮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更なる発展に寄与することを目的とする。

[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

乾 明夫

[世話人]

東京理科大学薬学部 応用薬理学研究室 教授

磯濱 洋一郎

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

上園 保仁

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

相良 博典

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

寺山 靖夫

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

櫻井 孝

帝京大学薬学部 臨床薬学講座 薬効解析学研究室 教授

大澤 匡弘

(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

丸中 良典

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 糖尿病・内分泌代謝内科学 招へい教授

矢田 俊彦

熊本赤十字病院 総合内科 部長 / 熊本大学医学部 臨床教授 /
宮崎大学医学部 臨床教授

加島 雅之

クラシエ製薬株式会社 漢方研究所 所長

高橋 隆二

(敬称略)

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



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

上園 保仁 先生

漢方薬人参養栄湯は12種類の生薬から成り、食欲不振、病後の体力低下、疲労倦怠感の改善に効能を有する。高齢者のフレイルにおいては、身体面、精神面の両面で症状改善に貢献することが知られている。私たちはこれまでに、人参養栄湯の構成生薬である陳皮が、食欲増進ならびに意欲の改善に関与するオレキシン受容体(オレキシン1受容体、OX1R)の活性化を通して食欲および意欲向上に貢献している可能性を提唱してきた。さらに陳皮に含まれる精油成分、および陳皮に含まれるフラボノイド類にOX1R活性化作用があることを見出した。

私たちは、OX1R安定発現HEK293細胞を用い、OX1Rのシグナル変化を電気抵抗値として測定できるCellKeyにてOX1R活性化の解析を行った。その結果、陳皮に含まれる精油成分リモネン、リナロール、テルピネオールにおいては、リモネンのみが濃度依存的にOX1Rを活性化し、またフラボノイドであるノビレチン、ナリンギン、ヘスペリジンの中で、ノビレチンがリモネンに協調的に働きOX1R活性化を促進することを見出した。

これらの結果より、人参養栄湯に含まれる、陳皮に含まれる精油成分のひとつ、リモネン、およびフラボノイド類のひとつ、ノビレチンが協調してOX1Rを活性化することを見出した。人参養栄湯は高齢者のフレイル状態を、オレキシンニューロンを活性化させることで食欲および意欲の向上を促している可能性が考えられる。

略歴

1985年 産業医科大学 卒業(医師免許取得)
 1989年 産業医科大学大学院 修了(医学博士取得)
 1991年 米国カリフォルニア工科大学生物学部門 ポストドクトラルフェロー
 2004年 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 内臓薬理学講座 助教授
 2009年 国立がん研究センター研究所 がん患者病態生理研究分野 分野長
 2015年 国立がん研究センター先端医療開発センター 支持療法開発分野 分野長 兼任
 2015年 国立がん研究センター中央病院 支持療法開発センター 主任研究員 兼任
 2019年 鹿児島大学 客員教授
 2020年 東京慈恵会医科大学 疼痛制御研究講座 特任教授
 国立がん研究センター東病院 支持・緩和ケア開発支援室 特任研究員 併任

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



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 糖尿病・内分泌代謝内科学 招へい教授

矢田 俊彦 先生

フレイルを呈する高齢者では、しばしば摂食の変調、生体リズムの変調を伴う。摂食は概日リズムを持つ機能であり、活動開始期(人では早朝、マウスでは夕刻)には食欲が作られている。人参養栄湯(NYT)によるフレイル改善が観察されているが、その機序は十分わかっていない。私たちは、人参養栄湯が摂食概日リズムに作用するか、その作用がフレイルに影響を与えるかを研究している。

NYTをマウスに経口投与すると、投与時刻(夜、朝、昼)に関係なく、活動開始期18-20時の摂食量を選択的に約2倍に増加させ、摂食リズム促進効果がみられる。この効果は若齢(9週齢)、高齢(90週齢)マウスで同様に観察される。高齢マウスでは握力、記憶が低下しているが、NYTを3日間連続投与すると著明に改善される。18-20時のみ餌を除き、この期間の摂食促進作用が起こらない条件では、NYTの握力・記憶回復作用は消失する。従って、NYTは18-20時の摂食促進を通して握力・記憶を回復することが明らかになった。

NYTを投与すると、18-20時に特異的に血中グレリン(食欲ホルモン)が上昇しGLP-1(満腹ホルモン)が低下し、視床下部CRH(満腹ペプチド)の遺伝子発現が低下する。これらの変化が18-20時選択的な摂食促進を起こすと考えられる。加えてNYTを投与したマウスでは、18-20時の血糖値の低下が防がれ、この作用は認知機能維持に働くと考えられる。NYTの構成生薬の1つ陳皮、成分分子の1つヘスペリジンはNYT同様に18-20時の摂食促進を起こすことから、これらはNYTの有効成分として機能していると考えられる。

NYTは活動開始期18-20時(人では早朝)選択的な摂食促進により、活動期に栄養素を身体・脳に供給して身体・精神活動を活性化し、同時に、活動開始期の消化吸収に伴う消化管からの神経・ホルモン情報発信の増強により心身を賦活化すると考えられる。これらを通して、身体的・精神的フレイルの予防・改善に働くと思われ。

略歴

1983年 京都大学大学院医学研究科 修了(医学博士)
 1983年 東京医科歯科大学医学部生理学 助手
 1984年 米国マイアミ大学 研究員
 1986年 米国コーネル大学 研究員
 1987年～2000年 鹿児島大学医学部生理学 助教授
 1991年～1993年 米国チュレーン大学 客員助教授
 2000年～2018年 自治医科大学医学部生理学講座統合生理学部門 教授
 2009年～2015年 自然科学研究機構生理学研究所 客員教授
 2018年～現在 関西電力医学研究所 統合生理学センター長、神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科学 客員教授、自治医科大学生理学 客員教授・名誉教授、鹿児島大学漢方薬理学 客員教授
 2022年～現在 岐阜大学大学院医学系研究科 糖尿病・内分泌代謝内科学 招へい教授

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



野上厚生総合病院 整形外科 医長

松本 卓二 先生

本邦では、超高齢社会が他国とは一線を画すスピードで進んでおり、2021年度の高齢者人口の総人口に占める割合は29.1%と過去最高となり、健康寿命の延長は医療・介護費の抑制においても重要な課題の一つである。超高齢社会において、予防医学の観点からサルコペニアに起因するフレイルが注目されている。わが国で年間約20万件発生するとされる大腿骨近位部骨折(以下HF)は、骨折の中で最も活動性が低下し、医療費用がかかり、死亡率が高く、フレイルに陥りやすい代表疾患である。HF患者は入院時にすでに栄養状態が不良であり、外傷という身体的侵襲に加え、手術的侵襲による栄養状態の悪化が見込まれることを認識する必要がある。

人参養栄湯は、気や血の衰えを改善する補剤の一つであり、体力低下、全身倦怠感、食欲不振、寝汗、冷え症、貧血に効果があるとされ、これらの症状は、気や血が失われている状態などに該当している。

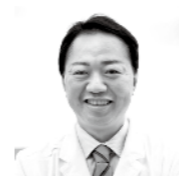
近年、体内の時間軸を調整するシステムである体内時計の乱れが、高齢者の食事摂取や運動機能に影響を及ぼしている可能性があるという時間栄養学が提唱されている。

本研究では、時間栄養学的に高齢大腿骨近位部骨折の術後経過における人参養栄湯の食事摂取と摂食リズムに及ぼす影響を検討し、HF患者の術後経過における人参養栄湯の有効性を報告する。

略歴

1991年 和歌山県立医科大学医学部 卒業
 1991年 和歌山県立医科大学整形外科学講座
 1997年 和歌山県立医科大学大学院医学博士課程 修了
 1999年 米国ラッシュ大学整形外科学講座留学 Research fellow
 2000年 同 Instructor
 2002年 和歌山県立医科大学整形外科学講座 助教
 2005年 和歌山県立医科大学救急集中治療部 助教
 2006年 橋本市市民病院整形外科 部長
 2011年 和歌山労災病院整形外科 部長
 2014年 野上厚生総合病院整形外科 医長

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



済生会横浜市東部病院 患者支援センター長

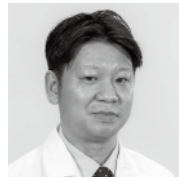
谷口 英喜 先生

当院は、高度急性期病院であり在院日数が8日前後と短い。入院中の治療が円滑に進むように、入院前からの栄養・リハビリテーション介入に重点を置いている。そこには、2つのチーム医療が関わっている。1つ目が、手術前の患者の全身状態をサポートする患者支援センター内にある手術準備外来チームである。本外来は医師・看護師・薬剤師・管理栄養士・歯科衛生士からなる多職種チームで様々な術前支援を実施している。特に、サルコペニアやフレイルの患者に対しては、術後回復促進目的でプレハビリテーションを実施している。プレハビリテーションにおける栄養・リハビリテーション介入の際に食欲および活力の増進目的で人参養栄湯を併用している。効果のパラメータとしては改善するまでに数週間を要する筋力・筋肉量ではなくヒトの活性度を現す位相角を用いている。2つ目が、入院後の治療中に生じた栄養障害を支援する栄養サポートチーム(NST)である。NSTは、全ての病棟に配置され、栄養介入を実施している。NSTにおいても、食欲増進目的で人参養栄湯を追加処方している。効果のパラメータとしては、血清アルブミン値を使用している。本講演では、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として各種パラメータの推移を紹介していきたい。

略歴

1991年 福島県立医科大学医学部 卒業
 1991年 横浜市立大学医学部 麻酔科学教室 入局
 2011年 神奈川県立保健福祉大学保健福祉学部 栄養学科 教授
 2016年 済生会横浜市東部病院 周術期支援センター長 兼 栄養部部長
 東京医療保健大学大学院 客員教授
 2018年 済生会横浜市東部病院 患者支援センター長 現職

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



順天堂大学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

浅岡 大介 先生

世界でも類をみない超高齢社会のわが国はいまや人生100年時代を迎え、高齢者の「要介護・寝たきり」予防対策はまさに喫緊の課題である。今後は、健康な状態と寝たきり/要介護状態の中間に相当するフレイルを積極的に診断し、適切に介入することにより「寝たきり・要介護」を予防し、日常生活に制限のない「健康寿命」を延ばすことが重要である。

当センターにおいて高齢者フレイルのリスク因子について検討したところフレイル(+)群は172例(16.5%)であった。フレイル(+)群ではフレイル(-)群と比べて、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。このようにフレイル患者は、体重減少・低栄養・うつ・身体活動量低下など多面的な症状を有し、西洋医学的アプローチでは限界があるのが現状である。一方、漢方薬は多成分系であるため、フレイルの症状に対し多面的なアプローチが可能である。人参養栄湯は12種類の生薬から構成され、バイタルエナジーを増す補気作用、栄養分を与える補血作用を有する気血双補の代表的方剤である。古くから慢性消耗性疾患に用いられており、近年ではフレイルへの作用、食欲不振や倦怠感の改善効果などが報告されている。

今回は、当センターにて行った研究より、低栄養状態の高齢患者に対する人参養栄湯の可能性について紹介する。

略歴

1996年 順天堂大学医学部 卒業(医師免許取得)
2001年 順天堂大学大学院医学研究科 消化器内科入学
2005年 順天堂大学大学院 卒業(医学博士取得)
2006年 順天堂大学医学部 消化器内科 助手
2007年 順天堂大学医学部 消化器内科 助教
2011年 順天堂大学医学部 消化器内科 准教授
2017年 順天堂大学医学部附属順天堂大学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
2021年 順天堂大学大学院医学研究科 ジェロントロジー研究センター 准教授 併任
2023年 順天堂大学大学院医学研究科 共同研究講座 腸内フローラ研究講座 副代表/先任准教授 併任

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



国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター 理事長

荒井 秀典 先生

COVID-19パンデミックに伴い、感染予防目的で社会的な活動を制限する風潮が約3年間にわたって続いた。我が国でも2020年4月以降、数回緊急事態宣言が発出され、外出を伴う活動の自粛が推奨された。このような活動自粛は、身体的な活動のみならず社会的な交流も激減させ、身体機能や認知機能の低下、栄養状態の悪化などを引き起こし、フレイル、サルコペニアの進行をもたらした。

我々は、高齢者における身体活動がCOVID-19により影響を受けたかどうかを検討するために、COVID-19流行期間中の日本人高齢者における身体活動時間の変化を調査し、2020年1月に比べて、2020年4月の総身体活動時間が約30%減少していることを明らかにした。特に、独居で社会参加をしない高齢者において、一旦減少した身体活動がその後も長期間にわたり、回復していないことが明らかとなった。従って、このような高齢者は元々身体活動量が少ないことに加えて、パンデミックの影響が持続しやすい集団であり、フレイル、サルコペニアが進行しやすく、その後介護が必要になる可能性が高い集団であり、早期の対策が重要であることを示唆する。今度はさらにコロナ禍が高齢者に与えた影響を検証し、今後のフレイル、サルコペニア対策に活かすことが重要である。すなわち、すべての高齢者に対してスクリーニングを行う体制を構築し、食生活や運動、社会活動に対する啓発をすべての専門職及び国民に行うべきである。また、必要に応じて漢方薬などの薬剤を適正に使用することが望まれる。今後はフレイル、サルコペニア予防、治療に関するエビデンスの蓄積に努めるとともに新たな治療法の確立に向けて努力すべきである。

略歴

【学歴】
1984年 京都大学医学部 卒業
1987年 京都大学大学院医学研究科 博士課程(内科系専攻)入学
1991年 京都大学大学院医学研究科 修了
【職歴】
1984年 京都大学医学部附属病院 内科勤務
1985年 島田市立島田市民病院 勤務
1991年 京都大学医学部 老年科 医員
1991年 京都大学医学部 老年科 助手
1993年～1997年 カリフォルニア大学サンフランシスコ校ポストドクトラルフェロー
1997年～2003年 京都大学医学部 老年内科 助手
2002年～2004年 文部科学省研究振興局 学術調査官
2003年～2009年 京都大学大学院医学研究科加齢医学 講師
2009年～2014年 京都大学大学院医学研究科人間健康科学系専攻 教授
2015年～2018年 国立長寿医療研究センター 副院長
2015年～2019年 国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学センター長
2017年～ 国立陽明大学 客員教授
2018年～2019年 国立長寿医療研究センター 病院長
2019年～ 国立長寿医療研究センター 理事長
2019年～ 同志社大学 客員教授
2022年～ 滋賀医科大学 客員教授
2023年～ 立命館大学 RARA fellow

フレイルと慢性炎症 ～人參養栄湯を中心に～



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

乾 明夫 先生

フレイルには老化に伴うフレイルと、癌や感染症など疾患によるフレイルが存在する。慢性炎症は両者において、重要な因子となる。老化に伴うフレイルでは、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、炎症環境が問題となる。ここには、炎症性サイトカインなどが深く関わっている。

COVID-19を例に挙げるまでもなく、老化に伴う免疫機能低下、呼吸器系など感染症の増悪は、臨床的に大きな問題である。免疫細胞の老化は、軽度の炎症環境 (SASP) を形成するが、これが老化を促進し、インフラムエイジングとして知られている。細胞老化に伴う SASP を抑制することが、フレイルを始め老化関連疾患の治療に有用であると考えられている。

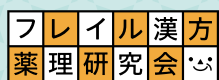
人參養栄湯を始めとする漢方薬には、抗炎症・免疫強化作用を示すものが認められる。人參養栄湯は呼吸器感染症、術後感染症などの予防・感染制御や、COPD、癌、炎症性疾患に伴うフレイル・悪液質に用いられてきた。人參養栄湯は多彩な臓器・組織の改善効果を有するが、少なくともその一部は、骨髓造血系・間葉系幹細胞など臓器・組織の幹細胞刺激と修復効果によるものと思われる。人參養栄湯はまた、ヒトの脂肪・臍帯由来幹細胞の増殖を促進するが、老化因子や炎症性因子 (IL-6 など) の産生を抑制し、SASP の改善が期待される。

本講演ではフレイル、老化と慢性炎症に関し、人參養栄湯を用いた抗炎症・抗老化作用を、基礎および臨床の両面から述べてみたい。

略歴

- 1978年 神戸大学医学部 卒業
- 1978年 神戸大学医学部附属病院 医員 (研修医)
- 1984年 神戸大学医学部 助手
- 1997年 神戸大学医学部附属病院 講師
- 2000年 神戸大学医学部 助教授
- 2001年 神戸大学大学院医学系研究科 応用分子講座 消化器代謝病学分野 (旧二内科) 助教授
- 2004年 神戸大学医学部附属病院 糖尿病代謝内科 診療科長
- 2005年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 社会・行動医学講座 行動医学分野 (現心身内科学分野) 教授 及び 鹿児島大学病院 呼吸器・ストレスケアセンター 心身医療科 診療科長
- 2009年 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 健康科学専攻 専攻長
- 2012年 鹿児島大学病院 漢方診療センター長
- 2018年 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

Memo



フレイル漢方薬理研究会ホームページ
<http://www.frailkampo.jp>

Kracie

クラシエ医療用医薬品ホームページ
「漢・方・優・美」
<http://www.kampoyubi.jp>