

早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義 ～3例の自験例を踏まえての考察～

医療法人社団共生会 金谷平成クリニック（静岡県） 新井 鐘一

BPSDの1つであるアパシーは早期アルツハイマー病（軽症のアルツハイマー病あるいは健忘性軽度認知障害）の段階からよくみられる。アパシーは食欲不振や倦怠感を伴うことが多く、長引くと体重減少をきたし、さらには血虚の状態に陥ることが危惧される。そのため筆者は人參養栄湯を早期アルツハイマー病へ投与することが多い。本稿ではアパシー症状、食欲不振に対して人參養栄湯が奏効した早期アルツハイマー病の2例と同症状を有し人參養栄湯と抗Aβ抗体薬療法を併用した早期アルツハイマー病の1例を報告する。それらを踏まえて早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義について考察する。

Keywords 人參養栄湯、早期アルツハイマー病、アパシー、抗Aβ抗体薬

緒言

昨今、軽度認知障害(MCI)から軽症アルツハイマー病(早期アルツハイマー病)に対する抗Aβ抗体薬(レカネマブおよびドナネマブ)が承認され、アルツハイマー病の早期診断、早期治療が着目されてきている¹⁾。

アルツハイマー病の初期症状は最近のことを覚えることができない、同じことを何度も繰り返し聞く、日付が分からない等の中核症状に加え、活気・意欲の低下、無気力、口数の減少など行動・心理症状(BPSD)の陰性症状であるアパシーもよくみられる²⁾。したがって早期アルツハイマー病の薬物治療としては中核症状の進行抑制と同時にアパシーの改善も肝要であると考えられる。

今回、アパシー症状、食欲不振を有した早期アルツハイマー病に対して人參養栄湯を投与した3例を経験した。その内、2例はドネペジルを先行投与、1例は抗Aβ抗体薬療法開始前に人參養栄湯を投与した。それを踏まえて早期アルツハイマー病に対する人參養栄湯投与の意義について考察する。

症例1 70歳台後半 女性 身長152cm、体重43.5kg

【主訴】 もの忘れ、何もしたくない、食欲不振

【既往歴】 特記事項なし

【現病歴】 元来、高血圧、脂質異常症にて定期的に当院受診中であった。1年前から外来受診日を間違える、内服管

理ができないなどの症状が出現し、家族の勧めで当院のもの忘れ外来で精査した。MMSEは26点(時間に関する見当識-1、計算-1、遅延再生-2)、MRIにて側頭葉内側の軽度の萎縮を認め、早期アルツハイマー病と診断し、ドネペジル塩酸塩を開始した。その後、内服は家族管理、外来も家族と一緒に受診するように指導し、穏やかに過ごしていた。しかし、半年前に親友が突然他界。またコロナ禍も重なり、家に籠りがちとなり何もしたくない、食欲がない状態となった。

【漢方医学的所見】 体格はやや小太りから痩せ型に変化。倦怠感が目立つ。顔色がやや悪く皮膚は乾燥している。便通は1行/日。脈候はやや沈、細、虚。舌候は淡紅。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は認めないが、小腹不仁が軽度あり。

【経過】 家族に付き添われて受診。以前と比べ表情が乏しくぼーっとした感じであった。ドネペジル塩酸塩 5mg内服中で、MMSEは23点(時間に関する見当識-2、計算-2、遅延再生-2、言語-1)、と低下し、vitality indexは6点(起床1、意思疎通1、食事1、排泄2、リハ・活動1)であった。クラシエ人參養栄湯エキス細粒(以下、人參養栄湯)7.5g/日(分2)を追加したところ、4週後には食欲が出るようになり、投与8週後には笑顔も見られるようになり、3ヵ月前からアパシーのため中止していたデイサービスを再開できるようになった。vitality indexは9点(起床2、意思疎通1、食事2、排泄2、リハ・活動2)に改善した。また投与半年後のMMSEも23点から25点(時間に関する見当識1、遅延再生1)まで改善していた。

症例2 80歳台後半 女性 身長147cm、体重39.5kg

【主 訴】 食欲がない、元気がない

左大腿骨頸部骨折の術後のため杖歩行で要介護1の状態
で、通所デイケアを利用中であった。最近、衣類の分別が
できない、言ったことを忘れるなどの症状があり紹介にて
当院受診。MMSEは25点、症状は中核症状のみでBPSD
は認めなかった。MRIで側頭葉内側の軽度萎縮を認める
が、明らかな脳血管障害は認めなかった。早期アルツハイ
マー病と診断し、ドネペジル塩酸塩を開始した。しばらく
問題なく経過していたが、同居の夫が突然他界。これを契
機に身体がだるく家の中で臥床することが多くなった。元気
がなく、食欲もなくなっていた。

【漢方医学的所見】 体格は痩せ型。便秘があり下剤を内服
中。脈候は沈、細、洪、虚。舌候は淡紅。軽度の舌下静脈
の怒張を認める。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は認め
ないが、小腹不仁が目立つ。

【経 過】 家族に付き添われて受診。以前と比べ表情が乏
しく、苦悶状であった。vitality indexは5点(起床1、意
思疎通1、食事1、排泄2、リハ・活動0)であった。抗うつ
剤の投与も考えたが、高齢者で身体機能も低下しているの
で、人参養栄湯 7.5g/日(分2)を開始したところ、4週後
には食欲が出るようになり、投与8週後の外来受診時には
以前と同じように笑顔で診察室に入り話すようになって
いた。vitality indexは9点(起床2、意思疎通1、食事2、
排泄2、リハ・活動2)に改善した。なお、MMSEは25点
で変化は認めなかった。

症例3 70歳台後半 女性 身長151cm、体重42.5kg

【主 訴】 やる気がしない、食欲低下、もの忘れ

【既往歴】 特記事項なし

高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症にて他院で加療中。1年
前にご主人が大病を患い、介護が大変となり、疲れてやる
気がしない、意欲低下がみられた。最近になり食欲低下と
何度も同じ事を聞く、物をしまった場所を忘れるなどの
もの忘れ症状がみられるようになり当院へ紹介となった。

【漢方医学的所見】 体格はやや痩せ型。倦怠感がある。便秘
は1行/日。脈候はやや沈、細、虚。舌候は淡紅。舌下静

脈怒張は目立たない。腹候は腹力がやや軟弱、胸脇苦満は
認めないが、小腹不仁が軽度あり。

【経 過】 家族に付き添われて受診。MMSEは24点、
CDRは0.5点。

vitality indexは6点(起床2、意思疎通1、食事1、排泄2、
リハ・活動0)であった。MRIでは側頭葉内側の萎縮は軽
度、FLAIR法では大脳白質の虚血性変化は軽度、T2スター
では微小出血や陳旧性出血は認めなかった。以上の結果か
ら食欲不振とアパシーを伴う早期アルツハイマー病と診
断し、まず人参養栄湯 7.5g/日(分2)を開始した。本例は
レカネマブ投与の適応の可能性があるため、本人、ご家族
へ十分に説明し、レカネマブ投与認定施設の藤枝平成記念
病院へ紹介した。同院で髄液検査施行されAβ 42/20の低
値が証明され、レカネマブの点滴治療が開始された。人
参養栄湯投与8週後の外来受診時には食欲低下は改善し、意
欲も湧いてきていた。vitality indexは9点(起床2、意
思疎通1、食事2、排泄2、リハ・活動2)に改善し、投与継続
中である。意欲のある状態が維持できており、現在までレ
カネマブ点滴治療を12回施行(開始から半年)できている。
なお、MMSEは24点、CDRは0.5点であり、開始前と変
化なく経過中である。

なお、今回報告した3症例において薬剤に起因すると考
えられる副作用はみられなかった。

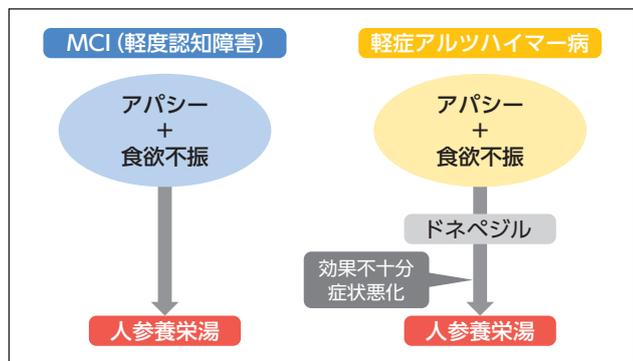
考 察

はじめの2症例は早期アルツハイマー病の治療として先
行してドネペジル塩酸塩が投与されていたにも関わらず
経過中に食欲不振とアパシーの悪化を生じ、それに対して
人参養栄湯を投与し、vitality indexが3~4点上昇、アパ
シーの改善をもたらすことができた。人参養栄湯のアルツ
ハイマー病に対する効果には①食欲低下を伴うBPSD陰性
症状、すなわちアパシーの改善、②中核症状の短期記憶障
害の改善の2つが期待できると考えられている。食欲低下
とアパシーは負のサイクルを形成し、その悪循環により体
重が減少し、血虚が進むと考えられている。人参養栄湯は
『太平惠民和劑局方』が原典であり、食欲低下や下痢、四肢
倦怠など脾肺の気虚に頻用されてきており、それらに効果
があるのはよく知られている。人参養栄湯は上記の負のサ
イクルを断ち切ることにより、アパシーの改善に間接的に

寄与していると考えられる。さらに、人参養栄湯の構成生薬である白朮と遠志は抗うつ作用^{3,4)}、陳皮は抗不安作用⁵⁾を有しており、人参養栄湯はアパシーの改善に直接的に寄与していると考えられる。このように人参養栄湯は食欲低下の改善(間接的寄与)と抗うつ作用や抗不安作用(直接的寄与)によりアパシーの改善をもたらしていると考えられる。次に中核症状の短期記憶障害の改善については以下の機序が推測されている。アルツハイマー病はミエリン鞘の変性や減少の結果、認知症の原因となる軸索の機能障害が生じていると考えられている。それに対して人参養栄湯は、その構成生薬である陳皮のヘスペリジンやナリルチンが、ミエリン塩基性蛋白質(myelin basic protein)とミエリン形成の分子機構のトリガー分子であるFcR γ /Fynを活性化させることで、変性したミエリンの回復をきたし、認知機能維持または改善に働くと考えられている^{6,7)}。また遠志は前脳基底核細胞内のコリンアセチルトランスフェラーゼを活性化し、アストロサイトからの神経成長因子の分泌を促進させる作用があることが知られている⁸⁾。以上の理由から筆者はこの2症例のように今まではアパシーを伴う早期アルツハイマー病の治療としてドネペジル塩酸塩と人参養栄湯を併用することが多かった(図1)。

一方、3症例目は早期アルツハイマー病に対してレカネマブ治療が可能となった2024年1月以降の患者である。レカネマブおよびドナネマブの抗A β 抗体薬はドネペジル塩酸塩とは異なり、アパシーの改善を期待することはできな

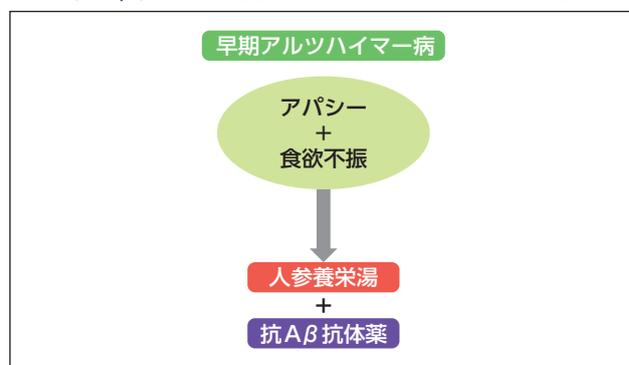
図1 私の従来の早期アルツハイマー病に対する薬物療法



い。上述したように早期アルツハイマー病の治療はアパシーの改善も重要であるので、筆者は抗うつ剤より安全性の高い人参養栄湯の投与をまず開始した。それにより vitality indexが3点上昇、アパシーは改善し、現在もレカネマブ治療を継続中である。

今後、抗A β 抗体薬による治療を選択する早期アルツハイマー病の患者が増えてくると考えられる。その際、食欲不振を伴うアパシーを併発している場合には積極的に人参養栄湯を併用していく所存である(図2)。

図2 抗A β 抗体薬登場後の早期アルツハイマー病の治療戦略



【参考文献】

- 1) C.H. van Dyck, et al.: Lecanemab in Early Alzheimer's Disease. N Engl J Med 388: 9-21, 2023
- 2) Mirakhor A, et al.: Behavioural and psychological syndromes in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 19: 1035-1039, 2004
- 3) 小林義典 ほか: 白朮精油の抗うつ作用. AROMA RESEARCH 24: 40-45, 2005
- 4) Yuan Hu, et al.: Possible mechanism of the antidepressant effect of 3,6'-disinapoyl sucrose from Polygala tenuifolia Willd. J pharm Pharmacol 63: 869-874, 2011
- 5) 伊東 彩 ほか: 生薬陳皮の薬理作用 - 抗不安作用に関して -. phil漢方 46: 26-28, 2014
- 6) Seiwa C, et al.: Restoration of FcR γ /Fyn signaling repairs central nervous system demyelination. J Neurosci Res 85: 954-966, 2007
- 7) Kudoh C, et al.: Effect of ninjin'yoeito, a Kampo medicine, on cognitive impairment and depression in patients with Alzheimer's disease: 2 years of observation. Psychogeriatrics. 2015 [doi: 10.1111/psyg.12125]
- 8) Yabe T, et al.: Induction of NFG synthesis in astrocytes by onjisaponins of Polygala tenuifolia, constituents of Kampo (Japanese herbal) medicine. Ninjin-yoei-to. phytomedicine 10: 106-114, 2003