

# 認知症・老年期精神病のアパシーおよび食思不振に対する人參養榮湯の有用性

医療法人社団 澄鈴会 箕面神経サナトリウム (大阪府)、大阪大学大学院医学系研究科 (大阪府) 田上 真次

令和5年12月にアルツハイマー病疾患修飾薬治療がようやく始まり、これまでの対症療法から根本治療、将来的には発症予防へとシフトして行くことが期待されるが、認知症の行動・心理症状への対応が必要な状態が依然として続いている。興奮や攻撃性、イライラ、幻覚・妄想などの陽性症状には向精神薬が有効であることが多いが、アパシーや食思不振といった陰性症状には有効な手立てが少ない。本稿ではそれらの症状に効果が期待できる人參養榮湯の可能性について述べる。

**Keywords** 人參養榮湯、アパシー、vitality index、認知症、BPSD

## 緒言

総人口に占める高齢者の割合や認知症患者数が年々増加の一途をたどり、それに伴って高齢者の精神症状や認知症患者の行動・心理症状(BPSD)への対応を迫られる場面が増えている。筆者の現在所属する施設は精神症状が顕著な患者の入院を年間約300名受け入れているが、実にその1/3~1/4をBPSDが重度で自宅や施設でのケアが困難なケースが占めている。興奮や攻撃性、イライラ、幻覚・妄想などの陽性症状に対しては、抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が用いられることが増えつつあり、アルツハイマー型認知症の場合はメマンチン塩酸塩も選択される。抑肝散(加陳皮半夏)やメマンチン塩酸塩の効果が乏しい場合は、抗精神病薬の導入が図られる。令和6年9月、プレクスピプラゾールについてアルツハイマー型認知症に伴う焦燥感、易刺激性、興奮に起因する、過活動又は攻撃的言動の効能効果が承認された。

一方で、アパシー(無為・無関心)や意欲・食欲の低下などのいわゆるBPSD陰性症状に対しては、コリンエステラーゼ阻害剤の有効性が認められている<sup>1,2)</sup>。スルピリドや抗うつ薬が導入されることもしばしばあるが、身体・認知機能が低下した高齢者や認知症患者においては、パーキンソニズムや眠気、ふらつき、吐き気といった副作用の方が問題となり、対応に苦慮することも少なくない。このようにBPSD陰性症状には有用な薬剤が乏しいのが現状である。

今回、人參養榮湯を投与し、アパシーおよび食思不振が改善した経験を報告する。そしてアパシーや食思不振に対して効果が期待できる他の代表的な補剤、補中益気湯

および加味帰脾湯、人參養榮湯の使い分けに関して考察する。

## 症例

箕面神経サナトリウムに入院中でアパシーと食思不振を呈する入院加療4症例および外来通院中の4症例に対して、クラシエ人參養榮湯エキス細粒(以下、人參養榮湯)を7.5g/日投与し、アパシーの指標であるvitality index(以下、VI)および、入院加療4症例に関してはBPSDの評価に用いられているNPI(Neuropsychiatric Inventory)で評価した。本症例報告は“認知症・老年期精神病のアパシーおよび身体症状に対する人參養榮湯の有用性の検討”の題名で澄鈴会 箕面神経サナトリウム臨床研究倫理委員会において承認されている。患者または家族に人參養榮湯を処方する目的を説明した上で、同意を得た。なお症例提示にあたっては、日本精神神経学会のガイドラインに沿って本人または家族の同意を得て、個人が特定できないように細部を改変している。

8症例の患者背景を表に提示する。投与前および12週時点のVIの点数を、投与前・後として算出した。8例のうち、1例は投与前および4週時点、もう1例は初診から4週後まで

表 患者背景

年齢(歳)	75.8±11.5
性別	男性：1例 女性：7例
原疾患	認知症：6例 妄想性障害：1例 老年期うつ病：1例

Mean±SD

他方剤を服薬していたため、4週および12週時点の点数を投与前・後として算出した。その結果、人参養栄湯投与後のVIの点数は投与前に比べて有意に上昇していた(図1)。次いで、入院加療4症例および外来通院中の1症例に関して個々に記載する。

### 入院症例1

80歳代 女性、身長132cm、体重32.0kg

**【病名】** 認知症

**【主訴】** しんどい、食べたくない

**【既往歴】** 高血圧症、慢性胃炎、骨粗鬆症、逆流性食道炎、便秘症

**【現病歴】** サービス付き高齢者住宅で約2年間生活していた。不定愁訴が多く、数分毎にナースコールを押し、それが深夜に及ぶことが度々あった。また食思不振が数ヵ月以上続き施設での対応が困難となったため、当院に紹介入院となった。

**【漢方医学的所見】** 体格は小柄で痩せ型。顔色が悪く皮膚は乾燥している。脈候は沈、細。舌候は淡紅で、舌下静脈怒張は目立たない。腹候は腹力が軟弱、胸脇苦満は認めないが、小腹不仁が軽度あり。

**【経過】** X年1月、入院当時は“胸が悪い、気持ち悪い”“息が詰まりそう、つらい”と訴え続けていた。夜間不眠も続いていた。VIは1点、NPIは27点、うち食行動は12点であった(図2)。人参養栄湯 7.5g/日を開始したところ、徐々に発話量が増え、4週後のVIは3点、NPIは18点、うち食行動は8点に改善した(図2)。体重は37.0kgに増加した。倦怠感を強く訴えられたため入院4週後よりアリピプラゾール 1mg/日を追加した。経過中に低カリウム血症をきたしたため人参養栄湯は投与10週で中断した。なお、中止後速やかにカリウム値は正常化した。この時点の体重は

38.6kgであった。また、入院12週後のVIは4点NPIは13点、食行動は6点まで改善し(図2)、施設に退院となった。

### 入院症例2

80歳代 女性、身長157cm、体重44.8kg

**【病名】** 非アルツハイマー型認知症

**【主訴】** 何もしたくない、ずっと横になっていた

**【既往歴】** 50歳代に带状疱疹で入院歴あり

**【現病歴】** X年夏ごろまでは、買い物に行ったり家事が出来ていた。同じことを繰り返し言うことは時々あった。夫と娘が話をしていると、ひそひそ話をしていると詰め寄ることはあったが、幻視や幻聴の訴えはなく易怒性や興奮することもなかった。X年10月頃から入浴しなくなった。しんどいと言って寝てばかりいる。X+1年に入ってほとんど外出せず自室にこもりっきりで布団にくるまっていた。地域包括のスタッフが訪問したときも寝たまま答えていた。食事あまり食べないし、水分もあまりとらなかった。トイレに間に合わず尿失禁が時にあり、部屋は真っ暗で異臭が充満していた。同居の夫と娘ではどうすることもできず、X+1年3月に訪問診療を開始した。時間の失見当識、注意・集中力の低下を認め、認知症が疑われた。間もなく家族に伴われて入院となった。

**【漢方医学的所見】** もともと体格は中肉中背であったが痩せ気味となっていた。脱毛があり皮膚は乾燥している。脈候はやや沈、細、洪。舌候は紅で、裂紋あり、軽度の舌下静脈怒張を認める。腹候は腹力やや軟弱、胸脇苦満は認めず、小腹不仁が目立つ。

**【経過】** 初診時、ほぼ寝たきりで発話もなく、食事は全介助の状態であった。VIは2点、NPIは20点、うち食行動は12点であった(図3：次頁参照)。リスペリドン 0.5mg 眠前、人参養栄湯 7.5g/日を投与した。4週後にはVIは

図1 Vitality indexの推移

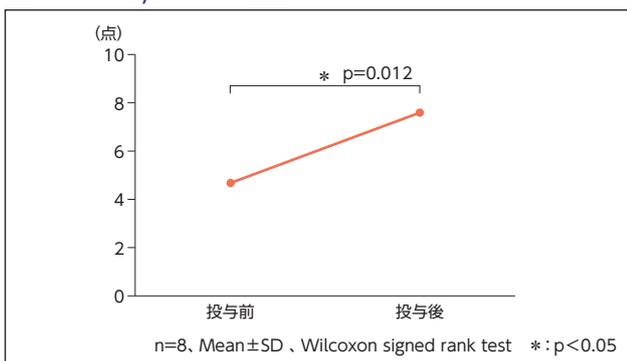
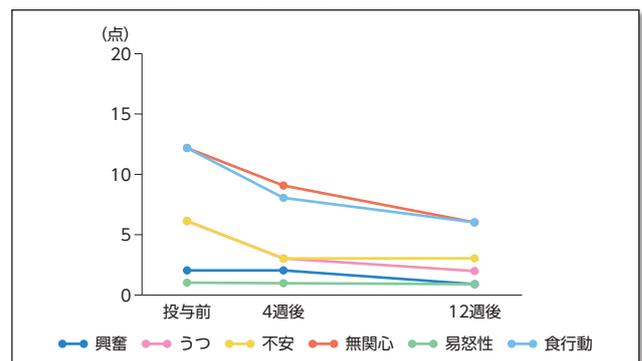


図2 入院症例1 NPI項目別の推移



4点に、NPIは8点、うち食行動は6点に改善した(図3)。発話も増え、認知機能検査が可能となったため、MMSE (Mini-Mental State Examination)を施行したところ25/30点であった(見当識(場所)-2, serial7-3)。さらなる改善を目的として入院2週後よりドネペジルパッチ27.5mg/日を開始した。認知機能および食行動に特に改善はなく、かつ経過中行った髄液検査でリン酸化タウ蛋白値が正常範囲内であったため、ドネペジルパッチは投与から4週間で中止した。入院12週後の体重は47.3kgに増加し、VIは7点に、NPIは6点、食行動は3点に改善した(図3)。

### 入院症例3

90歳代 男性、身長154cm、体重35kg

**【病名】** 認知症

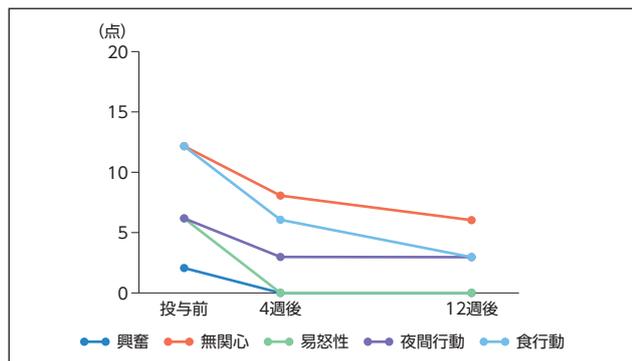
**【主訴】** 死んでしまいたい

**【既往歴】** 陳旧性脳梗塞、前立腺肥大症、骨粗鬆症、慢性気管支炎

**【現病歴】** 満州で出生し、青年期に出征した。終戦後、さまざまな仕事に就き、タクシー運転手が最も長かった。80歳代で療養型病院に数年間入院したあと、施設に約2年間入所していた。X年、施設で物を盗られるという発言が度々あった。X年12月、嫌がらせをされている、監視カメラで常に見られている、換気扇から冷たい風を浴びせられるなどといった被害妄想が生じた。他人に命を奪われるのであれば、死んだ方がましと訴え、2度にわたり電気コードで縊頸エピソードがあり、A病院に搬送された。画像所見や血液生化学検査などで異常がなかったため、当院に転院となった。

**【漢方医学的所見】** 体格は小柄で痩せ型。顔色がやや悪く皮膚が乾燥している。脈候はやや沈、細。舌候は淡紅で裂紋あり。腹候は腹力がやや軟弱、軽度の胸脇苦満があり、

図3 入院症例2 NPI項目別の推移



小腹不仁が目立つ。

**【経過】** 被害妄想が顕著であったため、プロナンセリンテープ 20mg/日より治療を開始した。入院時のVIは7点、NPIは29点、うち食行動は8点であった(図4)。妄想は速やかに軽快したが、食思不振が続いたため、入院4日後より人参養栄湯 7.5g/日を開始した。入院4週後のVIは9点、NPIは2点、うち食行動は3点に改善し、体重は37kgとなった(図4)。入院8週後、体重はさらに39kgに増加、しっかり食べられるようになったので漢方薬は不要と本人が希望され終了した。

### 入院症例4

50歳代 女性、身長149cm、体重38.6kg

**【病名】** 妄想性障害

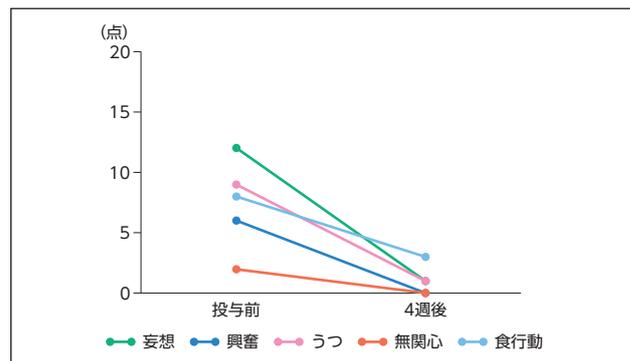
**【主訴】** ストーカー行為が頻回で自宅に帰れない

**【既往歴】** 慢性関節リウマチ

**【現病歴】** X-4年頃より不眠症、軽度のうつ状態で近医に通院し、眠剤や抗うつ薬の投与を受けていた。X年1月頃、大事なものをどこに置いたかわからなくなることがあり、自分が置いた場所と異なる場所で見つかるエピソードが続いた。次第に、夜中に特定の人が家に侵入している、その相手につけられていると考えるようになった。家の鍵を換えても不法進入してくると同居の家族にしきりに訴え、家族も疲弊した。食欲が低下し、体重は45kgから39kgまで減少し、入浴もできなくなった。X年4月に転居したが、その後もつけられているなどの訴えは続いた。本人も家族も憔悴し、X年5月に当院に入院となった。

**【漢方医学的所見】** もともと体格は小柄で中肉中背であったが、やや痩せ気味となっていた。脈候はやや浮、細。舌候は紅で、軽度の舌下静脈怒張を認める。腹候は腹力やや軟弱、軽度の胸脇苦満あり、臍上動悸あり。

図4 入院症例3 NPI項目別の推移



**【経過】** 入院後もつけ狙われている、家に侵入されているという訴えが続いた。VIは8点、NPIは12点(妄想のみ)、食行動は8点であった(図5)。外来にて投与されていたブレスピプラゾールを2mg/日まで増量したが、症状の改善は乏しかった。また、食思不振に対して人参養栄湯7.5g/日を開始した。4週後、食欲は回復しVIは10点に、NPIの食行動は1点に改善した(図5)。また、体重も40.2kgに増加した。しかしながら妄想は若干の改善が得られただけで、NPIは8点(妄想のみ)であった。抗精神病薬を調整し、最終的にルラシドン塩酸塩 40mg/日で妄想に対するこだわりが緩和し、認知行動療法を並行して行い、退院となった。12週後のVIは10点のままで、NPIは3点(妄想のみ)、食行動は0点であった(図5)。

### 外来症例

70歳代 女性、身長150cm、体重33.5kg

**【病名】** 認知症

**【主訴】** 食思不振

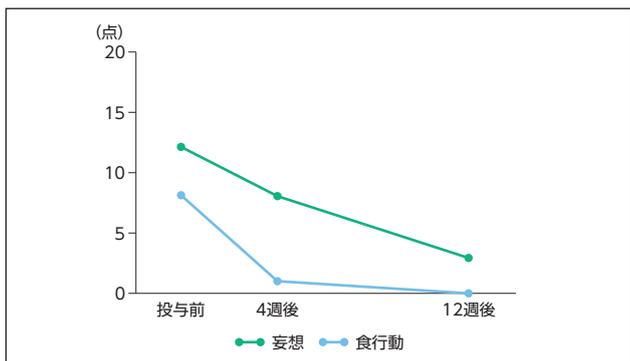
**【既往歴】** 右半身不全麻痺、高次脳機能障害、うっ血性心不全、高血圧症

**【現病歴】** X-6年、脳梗塞でB病院に入院、その後約5年間で施設で生活をしてきた。もともと食は細い方だった。X-1年12月末より食事が減り、1ヵ月で1kg減った。その後もどんどん食欲がなくなり、X年1月20日頃からほとんど食べていない。入院加療も視野に入れて紹介受診となった。

**【漢方医学的所見】** 体格は小柄で痩せが目立つ。脈候は沈、細、虚。舌候は紅で裂紋あり。腹候は腹力軟弱、小腹不仁が目立つ。

**【経過】** 向精神薬はレベチラセタム 500mg/日、チアプリド 150mg/日が処方されていた。活気がなく、発話も乏しかった。またパーキンソニズムを認めたため、チア

図5 入院症例4 NPI項目別の推移



プリドを漸減中止するよう助言した。VIは2点であった。人参養栄湯 7.5g/日を開始し、食思不振が1、2週間の間に改善しなければ入院治療に移行する方針とした。その後徐々に食事が増えたため、外来にて診療を続けることにした。VIは4週後3点、12週後5点に改善した。なお、経過中にチアプリドは終了することができた。

入院症例1を除く今回の症例において人参養栄湯に起因すると思われる副作用は認められなかった。

### 考察

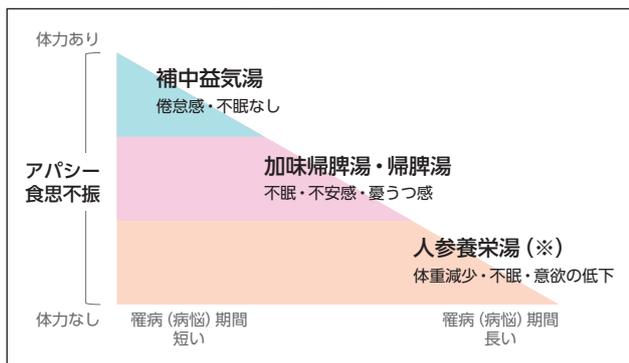
今回、アパシーと食思不振による体重減少を呈した症例に対して人参養栄湯を投与し、VIとNPIスコアの改善を認めた。入院症例1と3は特に食思不振が重度であり、入院当初は輸液とカロリー補助剤が必要であった。また、4症例ともBPSD陰性症状、あるいはBPSD陽性症状や精神症状が比較的軽度であったため、各種の向精神薬を併用した。あくまでこのような制限の下ではあるが、人参養栄湯はアパシーや食思不振を呈する比較的軽症例だけではなく、重度かつ入院に至るケースにおいても、一定の効果が得られる可能性があると考えられる。

拙著<sup>3)</sup>の他にも、人参養栄湯 6~9g/日を20例の認知症患者に対し12週間投与したところ、VIおよびMMSEが有意に改善したという報告がある<sup>4)</sup>。また、人参養栄湯がモデルマウスにおけるアパシー様症状を改善することも報告されている<sup>5)</sup>。人参養栄湯は『太平惠民和劑局方』には「過労の蓄積、消耗、四肢が重く、骨や肉がだるく痛み、息を吸おうとして吸いきれず、動けばすすり泣くように喘ぎ、下腹部が引きつり、腰や背がこわばり痛み、心が虚して驚きやすく動悸して、咽や唇が乾燥し、飲食物の味がせず、陰陽ともに衰弱し、悲しみや憂い、恐れが生じ、寝ていることが多く、起きていることが少ない、慢性の者は数年、急性の者は百日で、体が痩せほそり、五臓の気が枯渇して、もとに戻ることが難しい。また、肺と大腸の虚、咳嗽・下痢、あえぎと息切れ、痰や涎を吐くものを治療する。」とある(意識)<sup>6)</sup>。端的には、食欲不振や下痢、四肢倦怠など脾肺の気虚に不眠や健忘などの心血虚、あるいは気血両虚してさらに虚寒証を表す者に用いられる。今回提示した5症例はいずれも、食思不振が数ヵ月以上続き、体重減少を伴っており、さらに漢方医学的所見において気血両虚を

来していた。『太平惠民和劑局方』には“慢性の者は数年、急性の者は百日”とあるが、5症例は後者にあたると思われる。アパシーを呈する認知症患者や高齢者は食思不振を伴うことが多く、その状態が続くと体重が減少し、気虚に続いて血虚も進むと考えられ、人參養榮湯はこのような症例に適応があると考えられる。

アパシーや食思不振には人參養榮湯の他にも代表的な補劑である、補中益氣湯、加味帰脾湯・帰脾湯が有用な場合がある。構成生薬を理解し、患者の病態と漢方医学的所見を踏まえて使い分けることがあくまでも基本ではあるが、筆者をはじめ初級者や初学者にはハードルが高く、せっかくの方劑が有効に利用されないことが多い。そこで、アパシーや食思不振に適した方劑を選択するには、縦軸に患者の体力を、横軸に罹病(病惱)期間を置けば良き指標になるかもしれないと考えた(図6)。つまり患者がアパシーや食思不振を呈し始めた時期は、まだ体力もある程度保たれ、食思不振と倦怠感が目立つ状態が多い。よってこの時期には補中益氣湯が適している。不眠が目立たない場合はなお良い。補中益氣湯の鍵となる生薬は柴胡と升麻である。この2つの生薬の組み合わせで垂れたものを引き上げる<sup>しょうてい</sup>升堤作用があり、人參、白朮、甘草、大棗、生姜で胃腸機能を整えつつ、黄耆で気を全身に巡らせ、柴胡と升麻で落ちた気を引き上げる。倦怠感が強いときはオウギ末1~2g/回を補中益氣湯に追加することで作用を増強することができる。体力低下がさらに進んだ状態、かつ食思不振だけではなく、睡眠まで障害されている場合は加味帰脾湯または帰脾湯を用いる(図6)。これらは脾胃の失調を整える役割を持つ四君子湯(人參、白朮、茯苓、甘草、大棗、生姜)をベースに心血を補う(不眠を改善させる)生薬である酸棗仁、竜眼肉、遠志を含んでいる。効果不十分な際は、眠前に酸棗仁湯を併用する。なお、加味帰脾湯は帰脾湯に

図6 アパシーおよび食思不振に対する方劑選択



柴胡と山梔子が加味されており、消化管機能が低下し、十分な睡眠をとることが出来ないものが、不安感や憂うつ感を訴える際に選択する。病態がさらに進んで体重減少が目立つ場合や、あるいは最初から体力が乏しく不眠や食思不振があるものは人參養榮湯の適応になる(図6-※)。人參養榮湯と構成生薬が近似した気血双補劑に十全大補湯がある。人參養榮湯は十全大補湯から川芎を除き、五味子・遠志・陳皮の3つの生薬を加えた処方であり、これにより、「心」と「肺」への効果が増強されている。さらに陳皮が加わることにより消化器症状の抑制効果も期待できることから、意欲の低下、不安感や不眠および食思不振などの改善が期待できる<sup>6)</sup>。

## 結語

BPSD陰性症状や老年期精神病のアパシーに有用な薬劑は乏しいため、今後人參養榮湯に関する知見が深まり、より広く臨床の場で使用されることを期待する。

## 謝辞

本稿は医療法人社団 澄鈴会、秋山典子理事長に監修頂いた。

## 【参考文献】

- 1) Serge G, et al: Efficacy of Donepezil on Behavioral Symptoms in Patients With Moderate to Severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 14: 389-404, 2002
- 2) Patricia A, et al: Treating Apathy in Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 17: 91-99, 2004
- 3) 田上真次: 食欲不振・アパシー症状に対して人參養榮湯が奏効した3症例. phil漢方 80: 14-16, 2020
- 4) Ohsawa M, et al: A possibility of Simultaneous Treatment with the Multicomponent drug, Ninjin'yoeito, for Anorexia, Apathy, and Cognitive Dysfunction in Frail Alzheimer's Disease Patients: An Open-Label Pilot Study. Journal of Alzheimer's Disease Reports 1: 229-235, 2017
- 5) 山田ちひろ ほか: 人參養榮湯はドパミンD2受容体を介して新規アパシー様モデルマウスにおける食欲不振ならびに巣作り行動を改善する. 薬理と治療 46: 207-216, 2018
- 6) 加島雅之: 知っておきたい人參養榮湯の基本と臨床のポイント. phil漢方 94: 26-29, 2023