

# 認知症・フレイルの治療に 漢方を活かす考え方

— 抑肝散加陳皮半夏と人參養榮湯を中心に —

秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター  
センター長・教授／  
秋田県立循環器・脳脊髄センター  
もの忘れ診療科 部長  
**大田 秀隆** 先生

神奈川歯科大学歯学部  
臨床先端医学系認知症医科学分野  
認知症・高齢者総合内科 教授  
**眞鍋 雄太** 先生

高齢患者には生理的な老化の上に病的な老化が様々な形で加わっており、老化に由来する臓器障害が一人の個体に複数存在するという特徴がある。そのような特徴を有する高齢者が急増する近年において、全人的にアプローチする漢方治療の有用性が広く注目されている。そこで今回は、秋田県における高齢者医療のフロントランナーとして活躍されている秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター センター長・教授の大田秀隆先生と、認知症専門医として長年、認知症の漢方治療のご研究をされ、さらに医科歯科連携の重要性を提唱されている神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医科学分野 認知症・高齢者総合内科 教授の眞鍋雄太先生に、高齢者医療の中でも特に認知症とフレイルを取り上げて漢方治療をどのように活かすかをテーマにご対談いただいた。

## I 高齢者医療への取り組みの実際

**大田** 秋田県はご承知のとおり、日本一の少子高齢化を迎えている県です。そこで、秋田県・秋田県医師会・秋田大学では三位一体での取り組みとして2018年に「高齢者医療先端研究センター」を設置しました。現在は、「疫学研究・行政連携」「臨床」「基礎研究」の三本の柱を軸に、高齢者医療の課題解決に向けた多角的な取り組みを行っています。

疫学研究・行政連携では、秋田県庁と緊密に連携しながら、認知症の最大のリスク因子である「難聴」に着目した事業を展開しています。高齢者の難聴に対する早めの気づきを促すことで、認知機能低下の早期発見と早期対応につなげる地域モデルの構築を進めています。

臨床では、地域の基幹病院である秋田県立循環器・脳脊髄センターに「もの忘れ診療科」を立ち上げました。この外来では、最先端の治療はもちろんのこと、早期診断から最新のバイオマーカー診療、そして超早期治療へとつなげる臨床体制を実践しています。

基礎研究では、加齢に伴うフレイルや認知機能低下がどのようなバイオリジカルなメカニズムで起こるのかを自然加齢マウスを用いて探求しています。

このような取り組みを通じて、何らかのモデルのようなものを打ち出すことができればよいと考えています。

**眞鍋** 高齢者医療のフロントランナーとしての大田先生の、そして秋田大学のご活躍が期待されます。

私たちの三本の柱は、「臨床」「研究」「教育」です。そして、そのすべてに関わるのが「医科歯科連携」です。



**眞鍋 雄太 先生**

- 2001年 藤田保健衛生大学 (現 藤田医科大学) 医学部 卒業
- 2007年 藤田保健衛生大学大学院 内科系医学研究科博士課程 修了
- 2009年 東京都精神医学総合研究所 神経病理へ国内留学
- 2011年 藤田保健衛生大学病院総合診療内科 講師
- 2012年 順天堂高齢者医療センター/ PET-CT認知症研究センター 准教授
- 2013年 横浜新都市脳神経外科病院 内科・認知症診断センター 部長
- 2017年 藤田保健衛生大学救急総合内科 客員教授
- 2018年 神奈川歯科大学歯学部 臨床先端医学系認知症医学分野 教授

研究では、認知症性疾患を専門とする私が歯科研究者と一緒に、認知症性疾患と口腔機能の関連をテーマに研究を進めています。たとえば、咀嚼と前頭葉機能の関係を認知症性疾患の患者さんで検討したところ、レビー小体病の患者さんに咀嚼介入することで前頭葉機能が改善したことを確認しています。さらに、レビー小体病に対する理学療法的アプローチの効果を咀嚼介入群と非介入群とで比較検討する研究を進めています。

教育では、大学院生に認知症性疾患についてレクチャーをしています。また、学部1年生を対象に医科歯科連携の重要性を、3年生には神経内科学の講義で認知症性疾患と

歯の問題についての教育をしています。

臨床では、日本認知症学会の専門医として地域の医療機関からご紹介いただく患者さんを診断し、レビー小体病や抗アミロイドβ抗体薬の適応患者さんは私が継続治療しますし、それ以外の患者さんは地域の先生方にお戻りするような形での地域連携も進めています。また、地域における認知症性疾患の啓発活動も積極的に行っています。

**大田** 医科歯科連携は非常に重要だと思います。私どものセンターでは全学部の先生方と連携をしており、口腔機能について研究されている総合環境理工学部の先生にも参画いただいています。その他にも社会学をご専門とされている教育文化学部の先生などにも参画いただくことで、高齢者の社会における問題点を炙り出そうとしています。

この中で見えてくる高齢者医療の最大の課題は、「単一の臓器や疾患だけを診ていては対応しきれない」ということです。多くの高齢患者さんは認知機能の低下に加えて、筋力低下や精神的なアパシー、食欲不振など複数のフレイル病態を抱えています。このような高齢者の機能低下に対して、西洋医学的なアプローチだけでなく、漢方治療の応用や生活環境までを含めた包括的なアプローチが必要であると考えています。

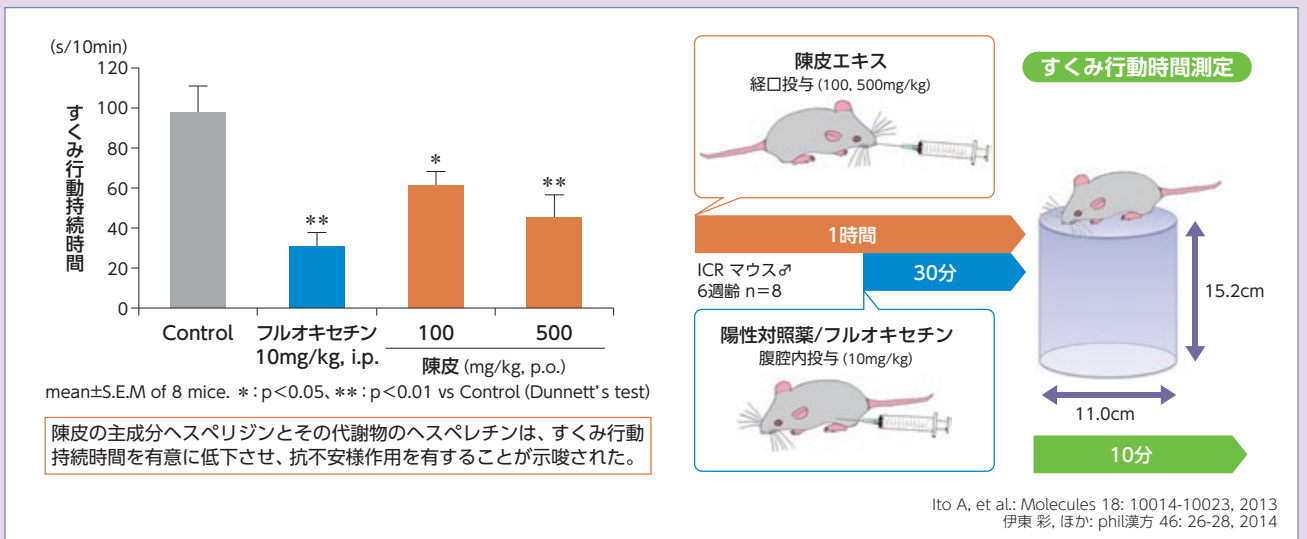
## Ⅱ 認知症診療における漢方治療の実際 —抑肝散加陳皮半夏を中心に—

### 認知症BPSDに対する抑肝散加陳皮半夏

**大田** 眞鍋先生は認知症の専門医のお立場で、認知症の漢方治療について長年、ご研究されています。

**眞鍋** 私は、世界で初めてレビー小体型認知症(Dementia with Lewy Bodies; 以下、DLB)を報告された私の師匠

図1 陳皮の薬理作用 (抗不安作用) 高架式プラットホーム試験



でもある小阪憲司先生が実施された認知症性疾患を対象とした抑肝散の多施設共同研究で<sup>1)</sup>、DLBを対象とした抑肝散の研究に携わりました。それまで漢方薬の使用経験はなかったのですが、幻視や興奮が落ち着いた患者さんを目の当たりにして漢方の可能性に興味を持つようになりました。

さらに、どのような患者さんに漢方薬の有用性が高いかを調べていたときに知ったのが抑肝散加陳皮半夏でした。抑肝散加陳皮半夏は言うまでもなく抑肝散に陳皮と半夏を加味した処方ですが、陳皮の主成分であるヘスペリジンとその代謝物であるヘスペレチンの抗不安作用が報告されています(図1)<sup>2,3)</sup>。また、臨床報告でも不安・焦燥感の改善効果が報告されており<sup>4)</sup>、抑肝散加陳皮半夏はセロトニン関連BPSD(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia)により有効なのではないかと考えています(図2)。

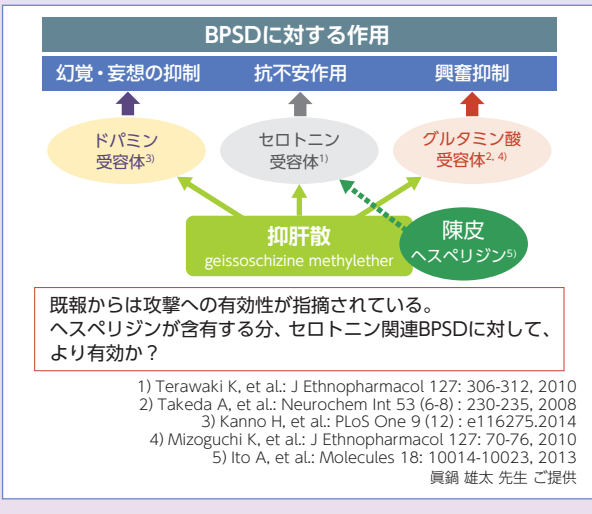
そこで、抑肝散加陳皮半夏のBPSDに対する有用性を検討したところ、NPI(Neuropsychiatric Inventory)の有意な改善が認められました(図3、4)。さらに本試験では、



**大田 秀隆 先生**

- 2000年 熊本大学医学部卒業後、東京大学医学部附属病院、東京都老人医療センターで内科研修。
- 2002年 ハーバード大学MGH客員研究員
- 2006年 東京大学大学院医学研究科加齢医学修了(医学博士)
- 2011年 東京大学医学部附属病院老年病科・助教、特任講師
- 2015年 日本医療研究開発機構 (AMED)、厚生労働省老健局
- 2018年 秋田大学医学部 高齢者医療先端研究センター センター長・教授
- 2025年 地方独立行政法人秋田県立病院機構 秋田県立循環器・脳脊髄センターもの忘れ診療科 部長 併任

**図2 抑肝散加陳皮半夏の薬理機序**



**図3 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討**

- 認知症性疾患のBPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性と安全性の検討。下位項目：特に5-HT関連の不安や焦燥での改善効果について検討。
- MMSE, NPI-10, Zarit8を用い、0週/2週/6週で評価。0~2週は3.75g/日、NPI-10のいずれかで6点以上の項目がある場合、7.5g/日へ増量し、さらに4週間観察。

2step法を用いる理由：抑肝散2.5g/日で有意差はなかったため、抑肝散加陳皮半夏3.75g/日ではどうかを検討した。

- 対象症例は神経変性性認知症性疾患
- 目標症例数 100症例
- K値の変動、浮腫等有害事象の検討

(2014. 07. 01~2015. 06.30)

眞鍋雄太, ほか: 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016  
 眞鍋雄太: phil漢方 58: 16-17, 2016より作図

**図4 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討 -NPIスコアの推移-**

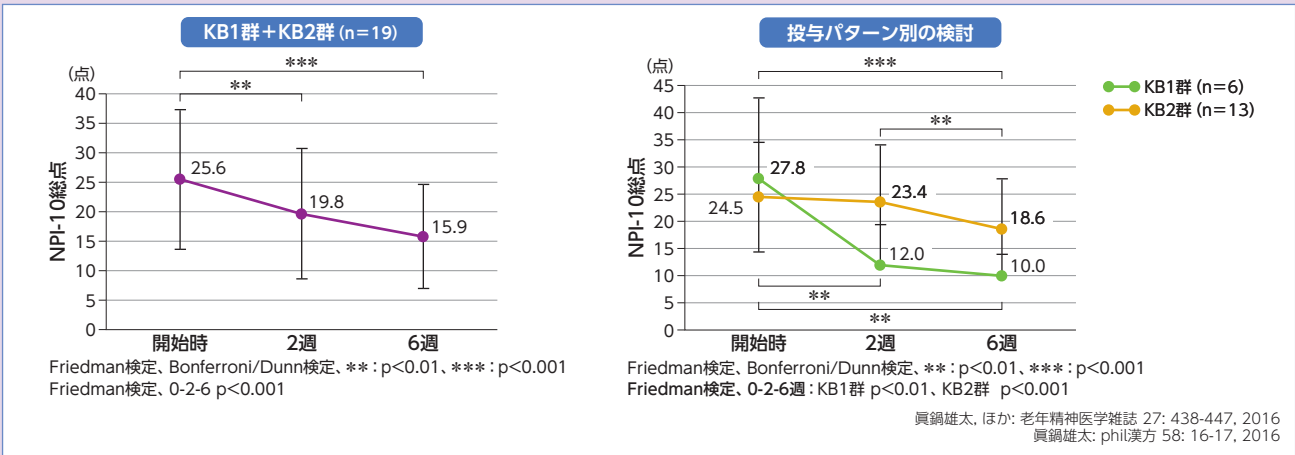
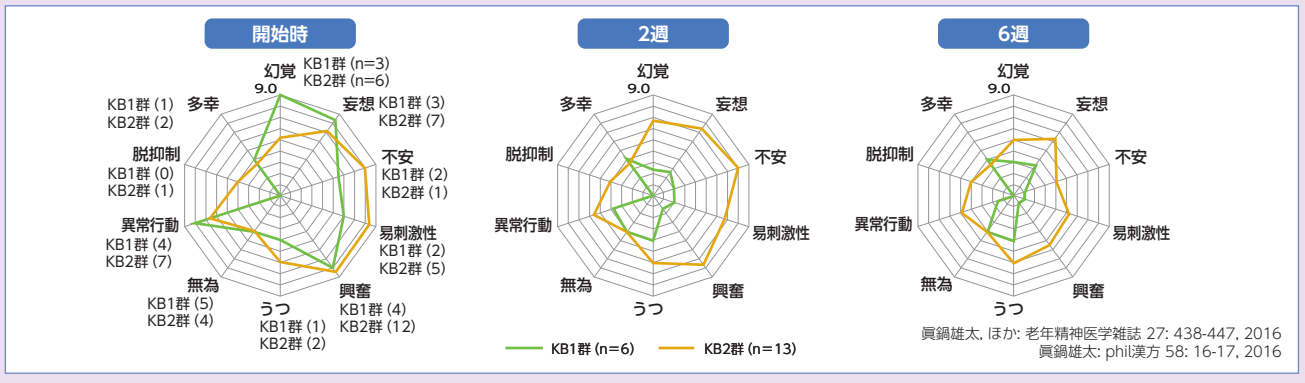


図5 抑肝散加陳皮半夏のBPSDにおける有用性の検討—有訴例における症状別の推移—



抑肝散加陳皮半夏の投与量を3.75g/日から開始し、2週間後の時点でNPI-10のいずれかの項目が6点以上であれば7.5g/日に増量しましたが、不安や焦燥、イライラなどの易刺激性といったセロトニン関連性の症状に有効であることを確認しました(図5)<sup>5,6)</sup>。

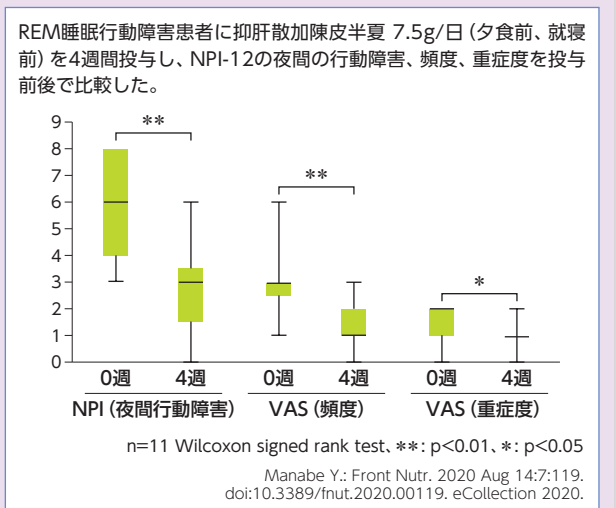
また、抑肝散加陳皮半夏の投与量について、3.75g/日でよかったケースはDLBであり、7.5g/日まで増量が必要だったのはアルツハイマー型認知症でした。

### 抑肝散加陳皮半夏の睡眠に対する作用

**眞鍋** もう一つは、抑肝散加陳皮半夏の睡眠に対する作用です。抑肝散加陳皮半夏は、睡眠潜時の短縮と浅睡眠層を増加するというベンゾジアゼピン系薬剤と同様の作用を有することの報告があります<sup>7)</sup>。そこで、REM睡眠行動障害に対する抑肝散加陳皮半夏の有用性を検討したところ、NPIの夜間行動障害、頻度、重症度のいずれにおいても有意な改善が認められました(図6)<sup>8)</sup>。

高齢患者さんはいろいろな要素が絶妙なバランスの上で成り立っていますから、たとえば転倒で動けなくなって

図6 抑肝散加陳皮半夏のREM睡眠行動障害に対する有用性の検討



しまうと寝たきり、認知機能低下、そして肺炎というような病気のドミノ倒しが懸念されます。しかし漢方薬には少なくともその懸念がないので、高齢者の診療において漢方治療は大いに役立つと思っています。

### 抑肝散加陳皮半夏が有効なタイプは

**眞鍋** ただ、抑肝散加陳皮半夏にはresponderとnon-responderが存在します。

**大田** 私も抑肝散や抑肝散加陳皮半夏を処方する機会は多くありますが、ご指摘のことを実感しています。しかも効果が不十分な状態で長期間服用していただいているうちにご家族が疲弊してしまうということもあります。

**眞鍋** 私は、抑肝散加陳皮半夏の有効例・無効例の違いがどこにあるのかを現在、後ろ向きに検討しています。

**大田** 抑肝散加陳皮半夏を選択する際の指標として、先生のデータに期待しています。私の感触として抑肝散加陳皮半夏は、夜間に気が非常に不安定になっておられるような方、性格的に興奮するようなタイプは抑肝散や抑肝散加陳皮半夏が有効だと思います。一方で、家族関係や環境要因で不穏になるような方には効果が期待できないように思います。

**眞鍋** セロトニン系が背景にあって生じているBPSDには有効な印象があります。一方で、グルタミン酸系(非モノアミン系)が背景にあるようなケースで、同じ攻撃性でも突然叫んでしまうようなケースは抑肝散加陳皮半夏では難しいという印象があります。

また、患者さんと介護者は“合わせ鏡”と言いますが、「母子同服」に倣い「患介同服」、すなわち患者さんだけでなく介護者も一緒に抑肝散加陳皮半夏を服用していただくと、両者ともに意外と落ち着きます<sup>9)</sup>。

**大田** おっしゃるように認知症は家族病の側面があり、家族の対応の仕方でご本人の症状もかなり変わってきますから、ご家族も一緒に治療することは非常に新しい観点で興味深く拝聴しました。

# III フレイル診療における漢方治療の 実際 - 人參養栄湯を中心に -

**大田** フレイルへの介入、特に東洋医学的なアプローチは、私どもが最も注力しているテーマの一つです。

高齢者医療におけるフレイルの本質は、加齢に伴うエネルギーの枯渇であり、すなわち気血両虚にあると思います。これに対して私たちは、複数のシステムを同時に作用させるようなマルチターゲットへの介入法として人參養栄湯に注目しています。人參養栄湯は、認知機能(精神的フレイル)と身体的フレイルの双方に作用します。ここで注目すべき構成生薬が遠志です(図7)。さらに近年の基礎研究の報告を見ると、薬理作用においてChAT(choline acetyltransferase)活性を誘導して、脳内のアセチルコリンを増加する作用、AChE阻害作用やアミロイドβ、グルタミン酸に対する神経保護作用などが報告されています(図8)。ですから、人參養栄湯は高齢者のフレイルに対する作用については、特に遠志の作用を期待して、身体的あ

るいは認知的フレイルを併せ持った高齢者には非常に使いやすい漢方薬であると思います。

実際に人參養栄湯を服用していただくと、「食欲が湧いてきた」とおっしゃる患者さんや、「意欲が湧いてきた」「朝の倦怠感が楽になった」「スッと起きて生活ができるようになった」、また「階段を上る時の息切れがなくなって、階段を楽に上れるようになった」という方もいらっしゃいます。このような形で、physicalとmentalの両面から劇的な改善を経験しております。

さらに、MCIや軽度認知症に抗アミロイドβ抗体薬の適応にならない患者さんや、副作用の観点から使用が難しい患者さんの治療選択肢としてご提案できる場面もあると思います。フレイルを合併したアルツハイマー型認知症の患者さんを対象とした研究では、人參養栄湯を3ヵ月間服用するとMMSEスコアの有意な上昇と、Anorexiaスコアが有意に改善した、あるいはフレイルの指標が改善したというようなデータも報告されています(図9)<sup>9)</sup>。

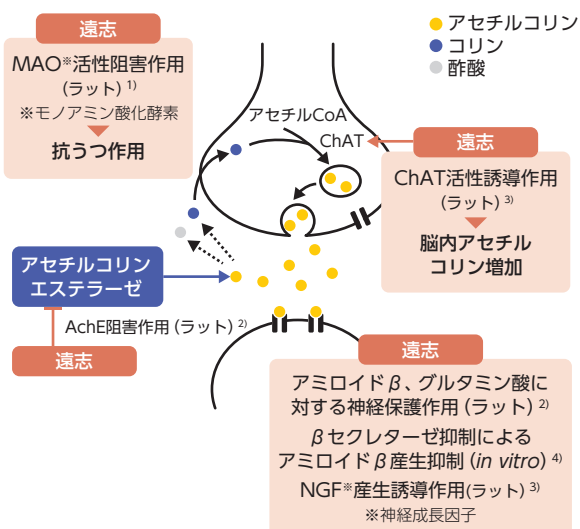
これらのデータを元に分子標的治療の手が届かない領域、あるいは全身のフレイルがドミノ倒しのように進行している病態に対して、遠志をはじめとする生薬成分を含む人參養栄湯は、高齢者には非常に使いやすいと感じています。

**眞鍋** フレイル・サルコペニアが引き金となって、病気の

図7 遠志

【来歴】 神農本草経(薬物書)の上品に収録される。  
「咳逆、傷中を治し、不足を補い、邪気を除き、九竅を利し、智慧を益し、耳目を聡明にし、物を忘れず、志を強くし、力を倍にする。久しく服用すれば身体を軽くし、老衰しない。」  
【性味】 苦、辛、微温  
【帰経】 心、腎、肺  
【薬能】 安神、去痰  
精神を安らかにし頭脳を明晰にする。  
うっ滞した気を解消し併せて去痰する。  
【配合処方】 帰脾湯、加味帰脾湯、加味温胆湯、人參養栄湯  
1) 第十七改正日本薬局方解説書(廣川書店), 2016  
2) 佐竹元吉ほか「漢方210処方生薬解説-その基礎から運用まで-」じほう社: 117, 2001  
3) 宮原桂「漢方ポケット図鑑」源泉社: 128, 2008

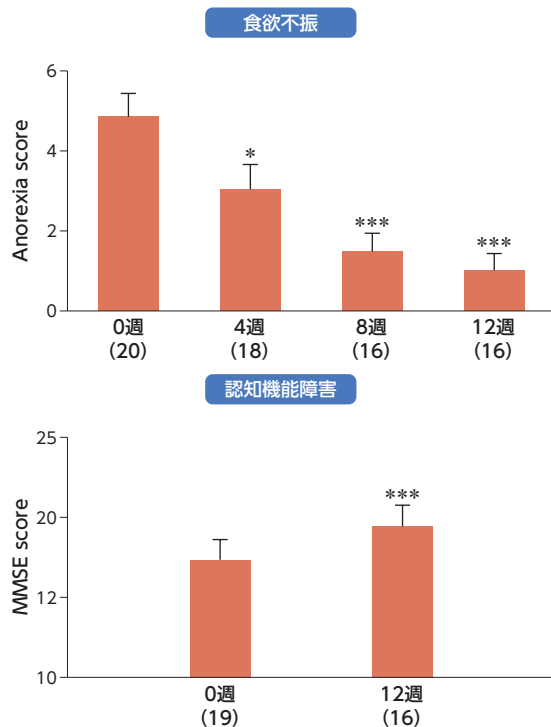
図8 遠志の薬理作用



1) Yuan Hu, et al.: J Pharmacy Pharmacol 63: 869-874, 2011  
2) Cheol Hyoung Park, et al.: J Neurosci Res 70 (3): 484-492, 2002  
3) YABE T: 日東医誌 50 (5): 776-782, 2000  
4) Hongxiao Jia, et al.: Neuroscience letters 367 (1): 123-128, 2004

図9 食欲不振、無気力、認知機能障害に対する人參養栄湯の効果

フレイルを合併したアルツハイマー病患者20例における食欲不振、無気力、認知機能障害に対する人參養栄湯の効果を検討した。



Ohsawa M, et al.: J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017 (改変)

ドミノ倒しが起こっていくことを考えると、最も大切なことは一次予防であり、まずはフレイルに対して介入していくべきで、その有力な選択肢が人参養栄湯だと考えています。

私はフレイルの発症要因の一つにmicro inflammationがあると思っています。ですから、人参養栄湯のような抗炎症作用を有する薬剤をうまく使うことでドミノ倒しの最初の牌を倒さないことが大切です。

私も人参養栄湯を使用する機会がありますが、大田先生は人参養栄湯の他にどのような処方を選択されますか。

**大田** 私は、人参養栄湯の他にも参耆剤と言われる処方や腎虚に用いる処方を、各症状の違いを見極めながら使い分けています。ただ、私は漢方に精通しているわけではないので、まずは2週間服用していただき、満足できる効果が得られない場合は速やかに他の処方に切り替えます。高齢者はマルチファクターが絡み合っているため、処方選択は決して容易ではありません。

**眞鍋** オーラルフレイルの観点ではどのような選択肢がありますか。

**大田** 力を益すというよりは意欲を増す、食欲を増す、あるいは栄養分の摂取量が増えるという点で貢献できると思います。ただ、すべての患者さんが人参養栄湯であるということではなく、オーラルフレイルの中でもそれぞれに症状・病態が異なるので、この病態だからこの処方というような言い方はできません。

漢方は言うなれば全体を底上げするような印象があるので、全身を診ないと東洋医学の奥深さを理解することはできません。

## IV

## 高齢者医療における漢方治療の可能性と期待

**眞鍋** 先生がおっしゃったように、高齢患者さんはどうしても多くの薬を服用されることとなります。このことは決してよいことではありません。そのような中で、少しでも漢方が役立つことがあるならば、積極的に使うべきだと思います。

一方でなんでもかんでもBPSDに抑肝散加陳皮半夏が良いというわけではありません。高齢患者さんには、なるべくシンプルな処方でもより効果的な薬剤という観点に立てば、たとえば抑肝散加陳皮半夏であれば効果が期待できるターゲットとなる症状に対して用いるというように、しっかりとした処方の動機づけが必要であると思っています。

**大田** 眞鍋先生と、認知症、フレイルをテーマにお話しましたが、高齢者のQOLや社会参加を阻む要因はこれに限られません。私が非常に重要と考えているのが感覚器のフレイルと排尿障害をはじめとする「ウロフレイル」へのアプローチです。

特に、認知症のスクリーニングにおいて、認知機能検査だけではなくて難聴の精査もしていかななくてはならないと考えています。私どものセンターでは、こうした領域に対する漢方治療の可能性を、県内の疫学研究の結果を加味しながらどのような介入方法が効率的なのかを模索する試みも行っています。

ウロフレイルについては、夜間頻尿や尿失禁が睡眠の質を著しく低下させ、夜間の転倒・骨折リスクだけでなく精神的なフレイルにもつながります。夜に眠れない、睡眠の質を低下させるということで、睡眠薬が処方されるケースが多いと思いますが、不眠の原因が頻尿という方々には八味地黄丸や牛車腎気丸が単に排尿症状の改善だけでなく、下肢の冷えや脱力感を改善し、フィジカルなフレイル対策にも寄与します。

高齢者医療における漢方薬は単なる代替医療や西洋薬の追加ということではなく、むしろマルチモビディティに悩む高齢者において不要な西洋薬を整理し、一つの処方で包括的にマネジメントするための処方のスリム化の鍵となる存在だと思います。

超高齢社会のフロントランナーであるわれわれ医師が、古典の智慧と現在のサイエンス、そしてデジタルテクノロジーを融合させながら、目の前の患者さんの「個の全体性」を支えるツールとして漢方を適材適所に活かすことが、これからの高齢者医療をより豊かで持続可能なものにする確実な一歩であると確信しています。

### 【参考文献】

- 1) Iwasaki K, et al.: J Am Geriatr Soc 59: 936-938, 2011
- 2) Ito A, et al.: Molecules 18: 10014-10023, 2013
- 3) 伊東 彩, ほか: phil漢方 46: 26-28, 2014
- 4) 宮澤仁朗: phil漢方 32: 22-24, 2010
- 5) 眞鍋雄太, ほか: 老年精神医学雑誌 27: 438-447, 2016
- 6) 眞鍋雄太: phil漢方 58: 16-17, 2016
- 7) 神林 崇, ほか: 漢方医学 37(1): 34-37, 2013
- 8) Manabe Y.: Front Nutr. 2020 Aug 14;7:119. doi: 10.3389/fnut.2020.00119. eCollection 2020.
- 9) 眞鍋雄太: phil漢方 102: 22-24, 2024
- 10) Ohsawa M, et al.: J Alzheimers Dis Rep 1: 229-235, 2017

取材：株式会社メディカルパブリッシャー 編集部 撮影：山下 裕之