



2020年11月5日放送

印象に残る症例②

認知症における BPSD の陰性症状の改善に漢方薬が有効であった症例

国際医療福祉大学 福岡薬学部 薬学科 講師 **今村 友裕**

現在は、大学に隣接した高木病院脳神経内科で主に物忘れ外来を行っておりますが、今年の3月までは、九州大学病院脳神経内科にて物忘れ外来を行っておりました。本日は、物忘れ外来で私が印象に残った症例をご紹介します。私が、印象に残った症例でご紹介するのは、近年、認知症における BPSD の陰性症状において有用性が注目されております、人參養榮湯の症例です。

症例は 75 歳時に私の外来を受診されました男性の患者さんです。既往歴として 71 歳時に下咽頭がんがあります。家族歴では、母親が大腸癌で、認知症や神経疾患の家族歴はありませんでした。大学卒業後は、高校で数学の教師をされ、60 歳の定年まで勤め上げられました。

診断と治療

71 歳の時に下咽頭がんに対する放射線治療のため入院されており、この頃から物忘れ症状が出始めたということでした。認知症の患者さんは自分の変化や周辺環境に戸惑いや不安を感じて、ちょっとした変化にも敏感になります。少しでも環境が変わると、その違いがストレスになり、BPSD (周辺症状) の発症や悪化につながります。この時点では、ミニメンタルステート検査 29/30 点、長谷川式スケール 30/30 点であり、経過観察となっていました。その後、徐々に物忘れ症状が目立つようになってきて、75 歳時に、私の物忘れ外来を紹介受診されました。自宅において、眼鏡、財布など置き場所を忘れるなどの症状が出現していました。この時ミニメンタルステート検査 22/30 点、長谷川式スケール 17/30 点と

明らかな認知機能低下を認めました。場所の見当識は保たれていましたが、日時の見当識は曖昧でした。記銘力課題では即時再生、遅延再生ともに失点があり、野菜の名前による語の流暢性の項目では、2つしか想起することができませんでした。頭部MRI検査では両側側頭葉や頭頂葉を中心とした脳萎縮をみとめ、海馬にも萎縮をみとめました。脳血流シンチグラフィで両側側頭葉から頭頂葉に血流低下を認め、後部帯状回にも血流低下を認めたことから、アルツハイマー型認知症と診断しました。

コリンエステラーゼ阻害薬であるガランタミンを開始し、紹介元の近医で継続加療としました。その3年後の78歳時に物忘れの悪化、意欲、ADL低下があり、再び紹介受診されました。ミニメンタルステート検査3/点、長谷川式スケール2/点まで低下し、自分の名前とは言えましたが、意志疎通はできず、質問、教示の理解そのものも困難な状態でした。頭部MRIでは著明に萎縮が進行していました。重度まで進行しており、現在の状態を改善させることは難しいと思いましたが、介護者である妻からは「何とかしてほしい」と切実な訴えがありました。

漢方学的所見

身体機能、体力は低下し、漢方学的所見では気血両虚でした。この時は、まだあまり使用経験はなかったのですが、人参養栄湯がこの患者さんの証に合うのではないかと考え、人参養栄湯を追加して処方しました。その時は効果があるかどうか、確証は持てませんでした。次の診察の時には、会話は成立しませんでした。言葉が出るようになっていました。そして、時々自発的にトイレに行ったり、入浴したりするようになったと、家族は嬉しそうに話をされました。患者さん本人のADLが改善したことで、介護者である妻の介護意欲も改善しました。人参養栄湯は、認知症患者さんの陰性症状に対して有効であることを実感しました。

人参養栄湯は1151年発行の『太平惠民和劑局方』に記載があり、古来より用いられています。この人参養栄湯は、気血両虚に用いられる漢方製剤です。気血は年齢とともに減少しますが、病気によっても減少します。気虚の基本処方として四君子湯、すなわち蒼朮または白朮、茯苓、人参、甘草を合わせたものがあります。血虚の基本処方として四物湯、すなわち地黄、芍薬、川芎、当帰を合わせたものがあります。この2つの処方を合わせたものを八珍湯といいます。ここから川芎を抜いて、桂皮、黄耆、陳皮、遠志、五味子が加えてあるのが人参養栄湯の処方になります。

補血活血剤の川芎は、耗血性が強く、虚熱を煽るため、人参養栄湯では抜いてあります。この症例の患者さんのように気血両虚がより進行した状態に適していると言えます。また、人参養栄湯には、記憶に関わるとされる遠志が含まれており、コリン・アセチルトランスフェラーゼ活性があることから、西洋薬のコリンエステラーゼ阻害薬と同様にアセチルコリンを増加させる可能性があります。遠志は2015年に効能等として「中年期以降の物忘れの改善」が設定され、市販のオンジ製剤も多く発売されるようになりました。したがって、認知症を合併し、体力の低下した高齢者では、非常に良い適応と言えます。

認知症は疾患の進行に伴って、意思疎通ができなくなり、体重減少、身体能力の低下、食事摂取困難などが目立ってきますが、BPSDの陰性症状は見過ごされているケースが多くあります。2017年に大澤らは、AD患者に対する人参養栄湯投与によって、食欲不振スコア、食事量スコアが改善し、NPI(Neuropsychiatric inventory)スコアによるBPSDの評価でも、NPI総計およびアパシー、食行動のサブスコアに加え、介護者の介護負担感も有意に改善し、Vitality Index(意欲指数)とMMSE(ミニメンタルステート検査)にも有意な上昇が認められたことを報告しています。この人参養栄湯は効果発現まで2週間程度との報告もあり、実際に使用すると比較的早く効果発現が見られます。したがって、遠志のみの作用だけではなく、脱髄した神経の再ミエリン化作用がある陳皮や、血流改善効果のある芍薬、帰、地黄などが、多成分系によって効果を発揮している可能性が考えられます。

近年の基礎研究

近年においては基礎研究データも少しずつ登場してきています。繰り返しの水浸負荷において、食事摂取量低下と巣作り行動の低下を引き起こしたマウスにおいて人参養栄湯はそれらを有意に改善させ、その作用にドーパミンD2受容体の関与が示唆されることが報告されています。また、*in vitro*の試験ではミトコンドリア量や活性化を増加させる作用があることが報告されています。興味深いことに、これらの基礎研究においては臨床研究の結果を支持する結果が報告されています。

まとめ

現在、抗認知症薬として主に使用されているコリンエステラーゼ阻害薬は、脳のアセチルコリンを増やして、意欲を改善するとされています。この症例に出会うまでは、陰性症状に対する漢方製剤の必要性は低いと思っていましたが、この症例が契機となり、人参養栄湯を使用する頻度が増えました。また、患者さん本人のADLが改善すると、介護者の介護意欲も改善し、家族のQOLまで改善できるということを学んだ症例でした。人参養栄湯は、1986年(昭和61年)に薬価収載されていますが、それは今ほど高齢化社会が問題になっておらず、抗認知症薬、介護保険法も存在しなかった時代です。当時としては、あまり注目されるものではなかったと思います。しかし、高齢化が進み、認知症患者も激増する社会となった現代において、その有用性があらためて注目されています。人参養栄湯は、古来からある薬ですが、高齢者にとってはまさしく新しい薬と言っても良いのではないのでしょうか。近年、人生100年時代という言葉をよく耳にしますが、この人参養栄湯は「人生100年時代のヘルスケアに役立つ漢方製剤ではないか」と思います。

本日は印象に残る症例として、人参養栄湯が奏功した症例をご紹介しましたが、お聴きの先生方の日常診療にお役立ていただければ幸いです。