

# パニック発作と黄連解毒湯

石塚医院(近江八幡市) 院長 石塚 義之

## 啓蟄の朝の急患

今日は啓蟄。断続的な雪に見舞われた2月の日々が嘘のように北風に勝ったお日様がニコニコと微笑みかけてくれます。寒さのため、つつい丸めがちだった背中も今朝は少し伸ばして、診療前の一杯の紅茶を味わっていると、いきなり診察室の扉が開きました。

「先生、助けてやって。うちのかみさんが苦しがつとるでえ」魚屋さんのご主人に抱きかかえられた奥さん(Lさん43歳)は両目を硬く閉じたまま、ただ「苦しい、苦しい」と叫ぶだけで、自分ひとりで立つことも座ることもできず、そのまま診察室のベッドに倒れ込みました。朝起きた時はどうもなかったのに、ほんの15分位前から急に胸がドキドキし出し、そのうち息も苦しくなってきた、このまま死んでしまうのではないかと思い、呼んだ救急車も待たずにあわてて医院に飛び込んで来たとのこと。本人はこれといった原因は思い浮かばないと言い張りますが、ご主人によると、最近、家の増築のことで隣近所とトラブルが絶えずイライラしがちとか。

舌質は明淡紅ですが、舌尖に点刺と辺縁に齒痕を認めます。舌苔は黄褐色でやや潤の厚い膩苔。脈は実で数(92/分)弦。心下痞鞭と壇中から鳩尾にかけて中等度の圧痛を認めます。LさんはDSM-IV-TRのパニック発作の診断基準で9項目を満たし(表)、何らかの原因によるパニック発作(漢方的には心火上炎)と診断し、黄連解毒湯を30分以内に2包続けて服用してもらいました。

## パニック発作とは

パニック発作とは、はっきりと他と区別できる期間に激しい不安症状が急激に出現し、動悸、呼吸困

表 パニック発作の診断基準(DSM-IV-TR)

- ① 動悸、心臓がドキドキすること、心拍の亢進
- 2 発汗
- ③ 身震いまたはふるえ
- ④ 息切れするような感じあるいは息苦しさ
- ⑤ 窒息するような感じ
- ⑥ 胸痛あるいは胸部不快感
- 7 悪心あるいは腹部不快感
- ⑧ めまい感、ふらつく感じ、頭が軽くなる感じ、あるいは気の遠くなる感じ
- 9 現実感喪失あるいは離人症状
- ⑩ コントロールを失ったり、気が狂ってしまうという恐れ
- ⑪ 死ぬのではないかという恐れ
- 12 感覚異常
- ⑬ 冷感あるいは熱感

(4項目以上でパニック発作と診断、Lさんは上記○囲みの症状を認めた)

難、めまい感などさまざまな身体症状を伴い、強い恐怖感または不快感を感じるものと定義されています。パニック発作は突然始まり、通常は10分前後でピークに達し、発作は30分程度、長いものでは数時間に及びます。パニック発作はパニック障害(PD)の中心的な症状ですが、その他の不安・恐怖症性障害のほか、ストレス性障害、大うつ病、統合失調症など多くの精神疾患で認めます。また、循環器、呼吸器、内耳、消化器疾患などに関連してもパニック発作症状を認めるので鑑別を要します。パニック発作の生涯有病率は5.9～11.3%と高く、一部は発作を繰り返しPDへと進展します。

## パニック発作の病態生理と治療

パニック発作患者では、ノルアドレナリン(NA)神経やセロトニン(5-HT)神経の調節異常を示す知見が集積されてきています。

本来、NA神経は外的・内的環境からの突発的

な予期せぬ刺激に対し直ちに興奮し、大脳皮質全域の覚醒水準を高め、交感神経系を活性化させるとともに、ストレス行動や情動反応を引き起こします。これは生物が危機的状況にすばやく対応して生き延びていくために必要なアラームシステムといえます。しかし、このアラームシステムも過剰に作動すると、パニック発作や病的な不安を喚起することになります。脳内におけるNA神経の細胞体は橋の背外側部にある青斑核に密集しており、その神経終末は、恐怖・不安と関連の深い扁桃核、海馬、視床、視床下部にも分布しています。その反応様式はユニークで、興奮の後、抑制を示す二相性の反応を呈します(図1)。

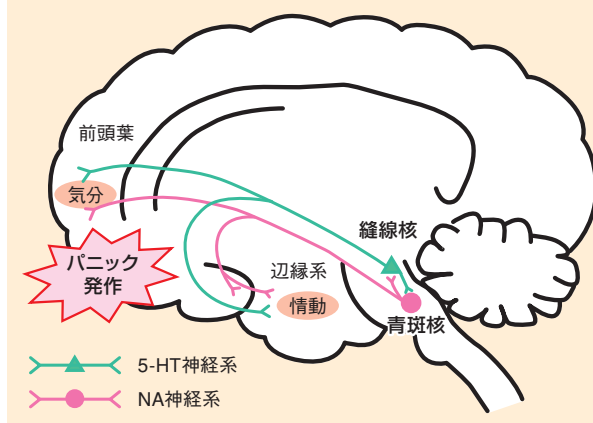
話は変わりますが、昨年の夏休み“心拍数の謎“という次男の自由研究に付き合った時のことです。お兄ちゃんに2桁の引き算(暗算)をしてもらい心拍数の変化を観察すると、確かに暗算(ストレス)負荷後、徐々に心拍数は上昇しましたが、不思議なことに暗算終了後も心拍数は直ぐには減少せずしばらくの間上昇を続けました。逆に、迷走神経反射を誘発する頸動脈洞マッサージや眼球圧迫試験では、その手技を中止すると低下した心拍数が速やかに増加し元の状態に戻りました。

暗算負荷をかけると、前頭葉皮質の興奮が青斑核に伝達され、NAの分泌とともに心拍数が上昇します。神経終末から分泌されたNAの一部は、後シナプスにあるcatechol-O-methyl transferase (COMT)により分解されますが、脳内ではCOMTは、アセチルコリンを急速にかつ完全に分解するacetylcholinesterase (AChE)ほど機能していないことが知られています。

では、シナプス間隙に放出されたNAの運命はどうなるのでしょうか。このとき重要な働きをするのが、NAの掃除屋ともいべきNAトランスポーターです。NAトランスポーターは前シナプスに存在し、NA受容体からNAを引き離し神経終末へ回収します。そして、もう一つ忘れてはならないのが、シナプス前 $\alpha_2$ 受容体です。この受容体は自身で分泌したNAにより自らの活動を抑制するため、自己受容体(autoreceptor)とも呼ばれます。一度興奮した青斑核NA神経は、これら2つの機構によりブレーキがかけられるため、抑制されるのに少し時間がかかるのです。不安や恐怖を感じても、パニック発作に至らないのは、このブレーキがうまく作動していることになります。

PD患者に $\alpha_2$ アンタゴニストであるヨヒンピンを投与したり、非特異的 $\beta$ アゴニストであるイソブ

図1 パニック発作とノルアドレナリン・セロトニン神経



ロテレノールを投与したり、あるいはアデノシンのアンタゴニストで間接的にNAの分泌を促進するカフェインを投与すると、パニック発作が誘発されやすくなります。逆に、 $\alpha_2$ アゴニストであるクロニジンや $\beta$ ブロッカーを投与すると不安症状を軽減することができます。

一方、5-HT神経細胞に対する司令塔は脳幹にある縫線核です。なかでも、背側縫線核から辺縁系(扁桃核や海馬など)への投射はパニック発作や不安に関連が深く、5-HT<sub>2</sub>シナプス後受容体を介します。原則として5-HT神経が活性化され5-HTが過剰に放出されると「不安」になり、5-HT神経が抑制され5-HTの分泌が低下すると「抑鬱」になると考えられています(ただし、これは急性モデルでの話であり、慢性モデルでは5-HT受容体のアップもしくはダウンレギュレーションにより話は複雑になります)。5-HT神経も細胞体樹状突起に存在する自己受容体である5-HT<sub>1A</sub>受容体により、その活動が抑制されます。実際、5-HT<sub>1A</sub>受容体アゴニストであるブスピロンやタンドスピロンは全般性不安障害に有効です。

さらにパニック発作では、NA神経と5-HT神経の相互作用も重要になります。すなわち、背側縫線核は、青斑核NA神経から $\alpha_1$ 受容体を介して興奮性の入力を受けます。また、背側縫線核5-HT神経は、その神経終末で青斑核NA神経から $\alpha_2$ 受容体を介して抑制性の入力を受けます。PD患者では、青斑核NA神経からのNA分泌が過剰であるため、 $\alpha_1$ 受容体を介する背側縫線核5-HT神経からの5-HT分泌も過剰となり、過度な不安を引き起こすものと考えられます。そのうえ、過剰に分泌されたNAにより $\alpha_2$ 受容体の感受性が低下しており、背側縫線核5-HT神経からの5-HT分泌はブレーキがかかりにくくなっています。

## 黄連解毒湯の抗不安作用

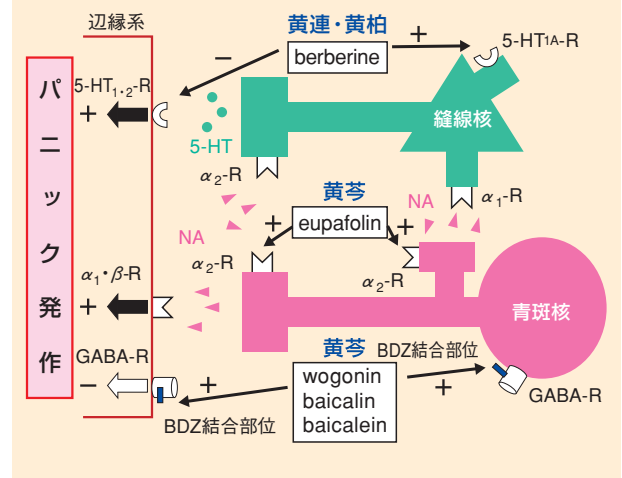
黄連解毒湯は黄芩3、黄連1.5、黄柏1.5、山梔子2と、すべてが清熱薬で構成されており、三焦の実熱を清解する方剤として、現在でも種々の炎症性疾患のみならず飲食過多や精神的興奮状態など、熱状が強い状態に幅広く使われています。『肘后方・傷寒時氣病門』に「熱極、心下煩悶、狂言鬼を見、起走せんと欲す。煩嘔、眠るを得ざるを治す」とあり、本症例のようなパニック発作にも応用できそうです。

黄芩には多くのフラボン誘導体が含まれています。そのうち、wogonin (0.92  $\mu$ M)、bicalin (77  $\mu$ M)、baicalein (13.1  $\mu$ M)、oroxylin A (14.6  $\mu$ M)、skullcapflavone II (0.36  $\mu$ M)は、ベンゾジアゼピン(BZD)受容体に対しアゴニストとして作用し(カッコ内はBZD受容体に対する親和性を示す $K_i$ 値)、 $\gamma$ アミノ酪酸(GABA)がGABA<sub>A</sub>受容体に結合して引き起こす塩素イオンの通過性をアロステリックに増大させ、その神経細胞の活動を抑制します<sup>1,2)</sup>。青斑核 NA 神経上には、抑制的に作用するものとして、 $\alpha_2$ 受容体以外に、GABA<sub>A</sub>受容体、5-HT受容体、エンケファリンやモルフィンの受容体があります。なかでも舌下神経前位核 GABA 神経から入る GABA<sub>A</sub>受容体を介する抑制性入力が最も強いとされています。

従来から、パニック発作のような急性の興奮や不安の緊急治療には、BZD系薬剤が用いられてきました。ただしBZD系薬剤は、患者によっては過度の鎮静(眠気)や筋弛緩作用を認める場合がありますが、前述の黄芩に含まれるフラボン誘導体は臨床使用域量ではこれらの有害事象は認められません。また、別のフラボン誘導体の eupafolin は  $\alpha_2$ 受容体アゴニストとして作用し、また oroxylin A の作用機序は不明ですが、いずれもアデニル酸シクラーゼ活性を低下させて、青斑核神経終末からの NA 分泌を抑制する<sup>3)</sup>ことが期待されます(図2)。

黄連と黄柏は、ともにアルカロイドとして berberine (BER) や palmatine を含みます。BER は、シナプス前細胞体樹状突起の 5-HT<sub>1A</sub> 受容体に対してはアゴニストとして、また 5-HT<sub>1A</sub>・5-HT<sub>2</sub> シナプス後受容体に対してはアンタゴニストとして作用し、急性の抗不安効果を発揮します<sup>4)</sup>。さらに、BER は脳幹部の NA、ドーパミン、5-HT の代謝を、palmatine は脳幹部での 5-HT の代謝を亢進させ、それぞれのモノアミン濃度を低下させる<sup>4,5)</sup> ことも

図2 パニック発作と黄連解毒湯



示されています。

## Lさんの今後……

急性不安障害であるパニック発作に対する黄連解毒湯の有用性を現代医学的に捉え直してみました。いつもはご主人と仲睦まじいLさん。どうやら実の妹さんから難題をもちかけられ悩んでいる様子で、「今回の件については主人にも相談できない」と言います。ひとりで悩み続けているうちに、不安の回路が暴走したようです。

Lさんの場合、現在のところパニック発作は1回のみで、黄連解毒湯の服用も数日で終わりました。しかし、本人がパニック発作の再発や新たな心臓発作の出現をかなり心配していることから、PDへの進展も念頭においてフォロー・アップ中です。

PDに対しては、主として選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)が治療薬として用いられるなど、病態はより複雑です。慢性的な不安障害(抑鬱も含む)については、また別の機会に考えてみることにしましょう。

Lさんには砂糖を少し多目にいれたミルク・ティーをすすめ、さあ私は診療開始です。

## 参考文献

- 1) Hui KM. et al. Biochem Pharmacol 64: 1415, 2002.
- 2) Hui KM. et al. Planta Med 66: 91, 2000.
- 3) 東田道久ほか 和漢医薬学会誌 7: 554, 1990.
- 4) Peng WH. et al. Life Sciences 75: 2451, 2004.
- 5) Hsieh MT. et al. Jpn. J. Pharmacol. 61: 1, 1993.