

当院における漢方診療の実際

認知症の行動・心理症状(BPSD)治療に対する抑肝散加陳皮半夏への期待

医療法人社団 明芳会 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 眞鍋 雄太 先生

2001年 藤田保健衛生大学 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 卒業
 2007年 藤田保健衛生大学病院 一般内科
 2009年 東京都立松沢病院 内科
 2011年 藤田保健衛生大学病院 総合診療内科 講師
 2012年 藤田保健衛生大学病院 総合診療内科 客員講師
 2013年 横浜新都市脳神経外科病院 入職
 認知症診断センター部長 就任
 2013年 藤田保健衛生大学 救急総合内科 客員准教授



認知症の行動・心理症状(以下、BPSD)の治療には従来、抗精神病薬が頻用されていた。しかし、BPSDを有する高齢患者への定型・非定型の抗精神病薬の使用は死亡リスクの上昇に関連するとの報告から、米国のFDA(アメリカ食品医薬品局)はその使用を控えるよう勧告した。

医療現場ではBPSDに対して副作用の少ない治療薬が求められており、その一つに抑肝散や抑肝散加陳皮半夏などの漢方薬が注目されている。「抑肝散はBPSD治療だけでなく、アルツハイマー型認知症(AD)の発症予防など、認知症の根本的な治療に貢献する可能性を秘めている」とおっしゃる医療法人社団 明芳会 横浜新都市脳神経外科病院 内科・認知症診断センター 部長の眞鍋雄太先生に、BPSD治療における抑肝散・抑肝散加陳皮半夏への期待をうかがった。

脳疾患治療を担う専門病院として

当院は脳卒中急性期医療機関として、1985年に緑豊かな田園風景が広がる横浜市の郊外に開設されました。当院では脳神経外科の専門医が24時間常勤し、超急性期の脳卒中疾患に対して迅速に対応できるシステムを構築しています。また内科、整形外科や回復期リハビリテーション病棟を併設することで、脳疾患合併症のフォロー体制も充実しています。

認知症診断センターでは、パーキンソン病(PD)をはじめとする神経変性状態および認知症といった神経内科疾患の診療を行っています。認知症は、早期診断と早期治療により症状の悪化を防ぐことが可能です。こうした予防医学的見地から当センターでは昨年、『メモリー(高次認知機能)ドック』を開設し、認知症の早期発見と早期介入に努めています。

認知症の原因疾患とその症状

厚生労働科学研究の調査報告(2012年度)によると、認知症の推定有病者数は約462万人(65歳以上の15%)に達していることが報告されました。また、認知症の原因疾患の割合が示されましたが(図)、小阪憲司先生(横浜市立大学名誉教授、メディカルケアコートクリニック 院長)による連続剖検脳データのデータではADは約40%、レビー小体病(LBD)に含まれるレビー小体型認知症(DLB)は20~25%、脳血管障害性認知症(VaD)は15~20%と報告されています。このことから、認知症の原因疾患の鑑別がいかに難しいかがわかります。

認知症の原因疾患にはそれぞれに特徴的な症状と重複する症状があります。ADの特徴的な症状は、直近の記憶が

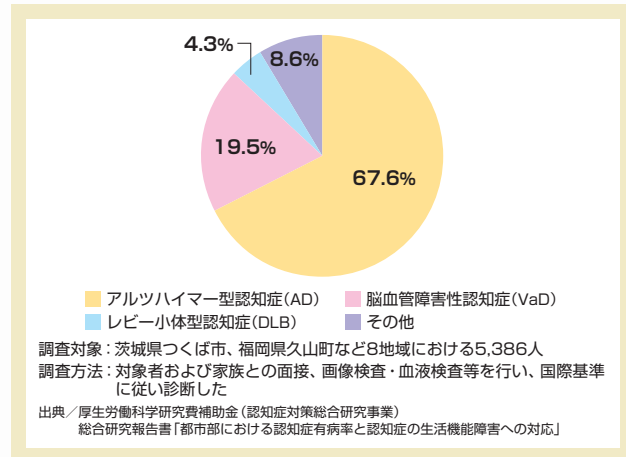
思い出せない「物忘れ」です。一方、DLBにも「物忘れ」はありますがADほど強くなく、視覚構成把握障害が早期より認められます。またDLBでは幻視やパーキンソニズム(運動症状)などが典型例では現れます。

認知症治療における鑑別診断の重要性

認知症は原因疾患により治療法が異なりますから、鑑別診断は必須です。ADとパーキンソン症状を欠くLBD、DLB、大脳皮質基底核変性病(CBD)などの鑑別がもっとも難しいといわれています。DLBはパーキンソニズムを呈するため、運動症状がクローズアップされがちですが、大脳型のDLBは運動症状を伴わず、「物忘れ」の症状が前景化するため、ADと誤診されることが多いようです。

私は日本認知症学会認定の専門医であり、当院では原因

図 原因疾患別認知症の割合



疾患の鑑別診断に必要な検査機器を完備していますので、セカンドオピニオンをお受けすることも多くあります。たとえば、他院でADと診断された患者さんを当院でDLBと診断し、治療法を変更することで症状が改善された症例も多く経験しています。

ちなみに、DLBと臨床的・病理学的に同じと考えられる疾患に、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)があります。両疾患は α -シヌクレインというタンパク質に起因するLBDです。LBDは1980年に私の恩師である小阪憲司先生が提唱した疾患です。

欧米では両疾患をone year rule、すなわちPDが出現してから1年以内に認知機能障害が現れた場合をDLB、1年以上経過して現れた場合をPDDと区別することを推奨しています。しかし近年では、両疾患は区別できないとの報告もあり、one year ruleを廃止しようという意見が優勢で、本邦においては両疾患を区別しないという考え方が主流になりつつあります。

抑肝散加陳皮半夏はBPSDに対するレスキュー薬

現在の認知症治療では、神経細胞変性の抑制、あるいは死滅した神経細胞を還元することはできません。したがって、認知症の中核症状に対する治療は、認知機能の現状維持または生活の質(QOL)の向上を目標としています。

『認知症疾患治療ガイドライン2010』では中核症状の治療に、認知機能の維持とQOLの向上に関して十分なエビデンスを有するコリンエステラーゼ阻害剤(ChEI)を第一選択薬としており、BPSD治療においてもChEIは第一選択薬と位置付けられています。

BPSDの治療は、まずChEIを使用し、症状が改善しない場合は非競合的NMDA受容体阻害剤、さらに少量の非定型抗精神病薬を併用し、それでも症状が改善しない場合は精神科医の協力を仰ぎます。

ところが近年、BPSDに対する効果が期待される漢方薬が用いられるようになりました。それが抑肝散と抑肝散加陳皮半夏です。

私は抑肝散加陳皮半夏をBPSD治療における『レスキュー薬』と位置づけています。たとえば易刺激性や焦燥感が現れた場合に投与し、症状が落ち着いたら休薬する、休薬後に症状が再燃・悪化した場合は再度投与する、という用い方です。

また、認知症の臨床確定診断に至っていない段階では、ChEIの使用に抵抗を感じることもあります。とはいえBPSDを放置しておくわけにはいかない症例では、そのような場合には抑肝散加陳皮半夏から治療を開始することもあります。

BPSDに対する漢方薬の有用性

私はいわゆる「エビデンス世代」の医師ですので、漢方薬という薬にある種の抵抗感があったことは事実です。その私が、DLBのBPSDに対する抑肝散の有用性を検証するRCTに参加し、抑肝散の有用性を目の当たりにしました。この経験がなければ、BPSD治療に抑肝散、そして抑肝散加陳皮半夏を用いることはなかったかもしれません。



近年、BPSDに対する抑肝散の有用性が数多く報告されていますが、抑肝散加陳皮半夏の有用性および両剤の比較に関する報告はほとんどありません。したがって、BPSDに対する抑肝散加陳皮半夏の有用性に関するエビデンスの蓄積が今後の課題だと思っています。

抑肝散加陳皮半夏は、抑肝散に陳皮と半夏を加えた処方です。認知症患者さんの多くは高齢であり、消化器症状を有する方や虚弱の方が多いことから、陳皮と半夏の $+\alpha$ の効果을期待して抑肝散加陳皮半夏を用いることが多いです(表)。

表 BPSDにおける抑肝散加陳皮半夏の処方例

症例1	
	60歳代、女性、アルツハイマー型認知症
主訴	不安が強く眠れないため、夜中に家の中を徘徊する。
経過	抑肝散加陳皮半夏 1包(3.75g)を就寝前に服用。夜に眠ることができるようになり、徘徊がなくなった。
考察	1包だけの服用で十分な効果が認められた。抑肝散加陳皮半夏が抗興奮作用を示し、穏やかになられたと考える。
症例2	
	70歳代、女性、アルツハイマー型老年認知症
主訴	夕方になると不穏が強く、夕暮れ症候群で「家に帰る」と言って家を出ようとする。家族が引き止めると怒りだして暴力行為を行う。
経過	抑肝散加陳皮半夏 1包(3.75g)を昼食と夕食の後に服用(7.5g/日)。不穏が消失し、夕暮れ症候群が改善する。ご家族の介護負担が軽減された。
考察	ターゲット症状が出現する時間帯に合わせた服用を行った結果、症状の改善が認められた。

認知症治療における漢方薬への期待

ADは脳内のアミロイド β 蛋白($A\beta$)の蓄積が一つの原因として発症すると考えられていますが、 $A\beta$ はAD発症の20年も前から蓄積が始まるということがわかっています。まだ基礎試験段階ですが、抑肝散が $A\beta$ の β シートを溶解するとの報告¹⁾もあります。

現在、抑肝散および抑肝散加陳皮半夏は、BPSDの治療を目的に使用されていますが、今後の研究によっては、ADの発症予防、あるいはADの根本的な治療に貢献する可能性も秘めているのではないかと考えています。「エビデンス世代」の私も抑肝散および抑肝散加陳皮半夏のBPSD治療、さらには認知症の治療、発症予防のエビデンス構築に是非、貢献したいと思っています。

【参考文献】

- 1) Fujiwara H, et al.: Uncaria rhynchophylla, a Chinese medicinal herb, has potent anti-aggregation effects on Alzheimer's amyloid beta proteins, J Neurosci Res, 84: 427-433, 2006